Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski
der Universität Tübingen
und der Abteilung Kiefer- und Gesichtschirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. N. Schwenzer
des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Universität Tübingen

DAS VERHALTEN EINIGER PARAMETER DES LIPIDSTOFFWECHSELS UNTER VALIUM–FENTANYL BZW. VALIUM–KETANEST–KOMBINATIONSNARKOSE

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von

STEPHAN OST
aus Augsburg

1980

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski
der Universität Tübingen
und der Abteilung Kiefer- und Gesichtschirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. N. Schwenzer
des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Universität Tübingen

DAS VERHALTEN EINIGER PARAMETER DES LIPIDSTOFFWECHSELS UNTER VALIUM–FENTANYL BZW. VALIUM–KETANEST–KOMBINATIONSNARKOSE

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von
STEPHAN OST
aus Augsburg

1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Professor Dr. H. Heimann
1. Berichterstatter:	Professor Dr. W. Heller
2. Berichterstatter:	Professor Dr. Dr. N. Schwenzer

---

gedruckt bei Fa. Hans-Joachim Köhler, Vor dem Kreuzberg 25 , 7400 Tübingen

INHALTSVERZEICHNIS

I. Einleitung

II. Die Valium-Kombinationsnarkose

1. Neuroleptanalgesie
2. Valium^{R} - Diazepam
3. Valium-Kombinationsnarkose und Varianten

III. Fettstoffwechsel

1. Die physiologische Bedeutung der Serumlipide
2. Die Regulation des Lipidstoffwechsels

IV. Eigene Untersuchungen

1. Auswahl des Patientenkollektivs
2. Narkosetechnik
3. Gewinnung der Blutproben
4. Analyseverfahren
5. Normalwerte
6. Auswertung

V. Ergebnisse

VI. Diskussion

VII. Literaturverzeichnis

VIII. Tabellarischer Anhang

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548919_0062

Einleitung

Das 1926 von LUNDY formulierte Konzept der "Balanced Anaesthesia" ist Ausgangspunkt der modernen Kombinationsnarkose. LUNDY (1926) stellte fest, daß eine ausreichende Narkose aus drei Komponenten besteht: Bewußtlosigkeit, Schmerzlosigkeit und Relaxation. Jeder einzelne Faktor sollte durch ein anderes Pharmakon in möglichst niedriger Dosierung erreicht werden. Bis zu dieser Zeit war eine Narkose mit Äther und Chloroform nur unter der Gefahr einer ausgeprägten Kreislauf- und Atemdepression, sowie einer allgemeinen Intoxikation des Organismus, zu erreichen (VAN SLYKE, 1922).

Die weitere Entwicklung führte zu zwei Grundformen der Narkose: die Inhalations- und Injektionsnarkose. Aufgrund der guten Steuerbarkeit und der stabileren Kreislaufverhältnisse gehören die Inhalationsanaesthetika zu den über Jahrzehnte hinweg meistverwandten Präparaten. Jedoch wurde in den letzten Jahren die relativ hohe Biotransformationsrate der meisten Inhalationsanaesthetika erkannt. (HOLDADAY, 1970). Von Methoxyfluran wurden toxische Wirkungen der Intermediär- und Endmetaboliten nachgewiesen (COUSINS, MAZZE, 1973). Berichte über Ikerus und Todesfälle unter Narkose

mit Halothan haben die Hepatoxizität dieses Standartanaesthesiemittel nicht bewiesen, aber die Frage der Gefährdung gestellt (CLAUBERG, 197o). Außerdem wurde statistisch eine gesundheitliche Beeinträchtigung des Operationspersonals durch Halothan festgestellt, das bis zur Verwendung von geschlossenen Beatmungssystemen den ausgeatmeten Rückstand von Halothan ausgesetzt war (HUTSCHENREUTER, 1974). Aus diesen Gründen gewinnt die Injektionsnarkose wieder an Bedeutung, insbesondere da es gelungen ist eine Reihe potenter Pharmaka zu entwickeln, die selektiv die von LUNDY (1926) erarbeiteten Faktoren einer Narkose beeinflussen.
Die Tendenz in der Injektionsanaesthesietechnik, die Dosen der Pharmaka zu vermindern und Neuroleptika, Analgetika und Curare-Mittel zu kombinieren, darf jedoch nicht zu einer isolierten Beurteilung der verwendeten Pharmaka bezüglich der Stoffwechselveränderungen unter Narkose führen. Nach grundsätzlichen Überlegungen von BOGER und TORNETTA (1974) ist es unmöglich die Wirkungen anaesthetischer Agenzien zu isolieren. Stoffwechselveränderungen unter Narkose sind deshalb immer Ursachen folgender Faktoren (BOGER, TORNETTA, 1974):
- die Zusammenhänge, die sich aus dem Zustandsbild des Kranken ergeben und die seine Operation not-

- notwendig machen,
- vom Stress des chirurgischen Eingriffs,
- von den Störungen des Kreislaufs, die sich während des Eingriffs ereignen,
- von den verschiedenen Graden der Gewebsanoxie,
- von dem Einfluß der Präparate, die der Patient zur Zeit des chirurgischen Eingriffs erhält.

Die vorliegende Arbeit versucht einige Veränderungen des Lipidstoffwechsels unter Valium-Kombinations-Narkose zu bestimmen und ihre Ursachen und Bedeutung zu interpretieren.

Die Entwicklung der Valium-Kombinationsnarkose

Die Neuroleptanalgesie

Während des I. Bremer-Neuroleptanalgesie-Symposium 1963 wurde eine Standartmethode der von MUNDELER und DE CASTRO 1959 inaugurierten Neuroleptanalgesie (abk. NLA) erarbeitet. Es kristallisierten sich folgende wesentliche Faktoren für eine als optimal anzusehende NLA heraus (HENSCHEL, 1963):

1. die getrennte Verwendung von Dehydrobenzperidol als Neuroleptikum und Fentanyl als Analgetikum,
2. die Aufrechterhaltung der Anaesthesie durch alleinige Nachinjektion von Fentanyl,
3. der Zusatz eines Lachgas-Sauerstoffgemisches in der Relation von 3:1 für eine oberflächliche Bewußtlosigkeit,
4. kontrollierte Beatmung,

An die Stelle tiefer Bewußtlosigkeit bei anderen intravenösen und Inhalationsnarkosen trat bei der NLA ein Zustand des Patienten den DE CASTRO und MUNDELER (1959) als "Mineralisation" bezeichneten. Gemeint ist damit der Zustand psychischer Indifferenz und motorischer Ruhe. Die Zugabe eines Lachgas-Sauerstoffgemisches sollte den Patienten sicher in einer oberflächlichen Bewußtlosigkeit halten, falls der Patient doch einmal etwas von der Operation wahrnimmt (HENSCHEL, 1963).

Die Theorie, den Patienten mit einem Analgetikum

und einem Psychosedativum in einen operationsfähigen Zustand zu bringen, konnte erst durch die Entwicklung der rezeptorspezifischen Pharmaka Fentanyl und Dehydrobenzperidol durch JANSSEN (1961) in die Praxis umgesetzt werden. Versuche mit Kombination von Morphin und Scopalmin, sowie Pethidin und Chlorpromazin scheiderten wegen der auftretenden Nebenwirkung. (ETSCHENBERG, 1973).

Fentanyl ist eine syntetische morphinähnliche Verbindung, die speziell für die Verwendung bei der NLA von JANSSEN (1958) entwickelt wurde.

Neurophysiologische Tierversuche von GARDOCKI (1964) liefern Hinweise auf die rezeptorspezifische Wirkung von Fentanyl im Thalamus. Der Autor konnte keine Hemmung der motorischen Endplatte nachweisen.

NachUntersuchungen von JANSSEN (1961) erfolgt der Abbau von Fentanyl durch oxydative Dealkylierung, die durch Oxydasen in der Leber enzymatisch beschleunigt wird. Die Elimination seiner unwirksamen Metaboliten erfolgt durch Ausscheidung über Harn und Faeces zu gleichen Teilen(WIJN-GAARDEN u. MIT., 1964).

CORSSEN u. MIT. (1966) erzielten bereits mit einer Dosis von o,oo88 mg/kg eine volle Analgesie. HENSCHEL (1963) fordert eine relativ hohe Einleitungsdosis von o,3 - o,7 mg Fentanyl um bei Beginn der chirurgischen

Maßnahmen eine wirklich suffiziente Analgesie zu gewährleisten. Dadurch wird die Ausschüttung von Katecholaminen verhindert und schwer korrigierbare Kreislaufirritationen vermieden.

Charakteristisch für Fentanyl ist seine kurzdauernde analgetische Wirkung (ca. 3o Min.) und geringe Kumulierung (LAVIN, 1973), die in der Pharmakologie als Spitzeneffekt ohne Plateau bezeichnet wird (KUSCHINSKY, 1974). Unter allen starken Analgetika ist seine Toxizität am Geringsten und seine therapeutische Breite am Größten (nach dem Schema von GARDOCKI 1:777). Der atemdepressive Effekt von Fentanyl ist ausgeprägt und kann durch i.v. Applikation eines Morphin-Antagonisten, z.B. heute Naloxon aufgehoben werden (JANSSEN, 1959). Bei der Verwendung von Fentanyl zur Analgesie bei zentraler Anaesthesie soll deshalb künstlich beatmet werden (HENSCHEL 1963). Fentanyl besitzt cholinerge Eigenschaften (FERRARI, 1966), die durch ausreichende Praemedikation von parasympathikolytischen Substanzen wie Atropin neutralisiert werden, aber eine Verwendung von Lokalanaesthetika im Verlauf einer NLA problematisch machen. Untersuchungen von BEERHALTER und BLAISE (1969) lassen vermuten, daß es bei gleichzeitiger Anwendung von Xylocain und Fentanyl zu einer Summation der erregungshemmenden Wirkung am Herzen kommt, was zu extremsten Bradycardien, AV-Knotenrhythmen und Asystolien führen

kann. Die starke emetische Wirkung von Fentanyl wird durch die starke antiemetische Komponente von Dehydrobenzperidol abgedeckt.

Das ebenfalls speziell für die NLA entwickelte Dehydrobenzperidol (Abk. DHB) ist ein starkes Neuroleptikum mit schwacher sedativer Wirkung aus der Butyrophenonderivatreihe (JANSSEN, 1961). Angriffpunkt sind vor allem Zentren, die subthalamisch und supraspinal gelegen sind, u.a. in die zum Retikulären System gehörende Area cinerea auf dem Boden des IV. Ventrikels (JANSSEN, 1961). Spontane und erlernte Verhaltensaktivitäten werden abgeblockt und damit ein typischer Zustand der Katalepsie erzeugt.

Die Biotransformation beginnt mit einer nichtenzymatischen Hydrolyse, wodurch Metaboliten entstehen mit schwacher aber langdauernder Wirkung (JANSSEN, 1961). Die Elimination erfolgt zu 1o% durch die Niere der Rest mit der Faeces. Die Wirkung auf den Kreislauf besteht in einer Verminderung der Kontraktionsfähigkeit der Gefäße, die durch die Hemmung der - Rezeptorenaktivität verursacht wird (ETSCHENBERG, 1973). Klinisch bedeutet dies einen initialen Abfall des mittleren arteriellen Blutdruck um 1o-2o mm HG (WEIS, 1973). Bei normalen Patienten ist dieser Effekt belanglos, bei hypo-

volämischen Patienten kann es jedoch zum initialen Blutdruckabfall um 3o - 4o % kommen (GEMPERLE, 1972). Positiv erweist sich dieser Effekt für die Verbesserung der Mikrozirkulation, der für die Schockprophylaxe und die Behandlung des Herzinfarkts von Bedeutung ist. (HENSCHEL, 1963). Daneben besitzt DHB einige Eigenschaften, die für die NLA nachteilig sind. Die durchschnittliche Einleitungsdosis von 15 - 25 mg DHB i.v. sollte nicht überschritten werden, da sonst mit extrpyramidalen Störungen wie Parkinson und Rigor verstärkt gerechnet werden muß (MUNDELER und DE CASTRO, 1963).

DHB hat eine relativ langsam eintretende Wirkung, die sich dosisabhängig zwischen 2 - 5 Stunden klinisch nachweisen läßt (KREBS, 1973). Die - adrenergische Blockwirkung ist katecholaminresistent (WHITAM,RUSSEL, 1973) wodurch als Vasokonstringenz verwendetes Adrenalin nicht mehr wirksam ist (BEERHALER u. MIT., 1969).

Diese DHB-spezifischen Nebenwirkungen ließen sich nicht durch methodische Varianten der NLA wie Thalamonal tropfmethode (ZINDLER, 1967), NLA -Infusionsmethode nach STOFFREGEN (1971, NLA nach FOLDES (1966) beseitigen. Ebenso scheiterten Versuche die Einleitungsphase durch Propanidid, Barbiturat und Halothan zu verkürzen (LAVIN, 1973), so daß nur der Ersatz von DHB durch ein anderes Pharmakon als Ausweg bleibt.

Valium^{R} (Diazepam)

Aufgrund guter Ergebnisse mit Diazepam dem Wirkstoff von Valium^{R} bei der Behandlung von funktionellen und organischen kardiovaskulären Störungen, der post-operativen Sedierung, der Praemedikation, verwendeten eine Reihe von Anaesthesisten dieses Präparat zur Einleitung einer Narkose (McCLISCH, 1966; STOVNER und ENDRESEN, 1969, BROWN und DUNDEE 1968; GURMAN, 197o; BEERHALTER u. MIT, 1969; LAEPPLE u. ROTHLIN, 197o; WEDEKIND u. WINKLER, 1971; ZUBEK u. HARKANYI, 197o; MULDER 197o; FRITSCHE, 1974; KLAFF u. MIT., 1974 LOERS, 1974).

Die Brauchbarkeit von Diazepam für die Narkose beruht auf seiner ausgeprägten aniolytischen, sedativen und muskelrelaxierenden Eigenschaften (DUNDEE, 197o), sowie der mit einer Baissedierung einhergehenden Amnesie nach i. v. Applikation (DUNDEE, 197o).

Chemisch ist Diazepam ein Derivat der Benzodiazepinreihe (STEINBACH, REEDER, 1961) zu der auch Nitrazepam und Fluinitrazepam zählen.

Valium^{R}, F. Hoffmann - La Roche & Co, Basel , Schweiz
Mogadan^{R} " " " " " " "
Rohypnol^{R}" " " " " " "

Die Wirkung von Diazepam beruht auf seinem Angriffspunkt im limbischen System (DUNDEE, 197o). Erst relativ hohe Dosen wirken auch auf corticale Zentren dämpfend (RANDALL, 1961). Im peripheren Nervensystem setzt Diazepam die spinalen Reflexe herab (DUNDEE, HASLET, 197o). Dies erklärt die Reduzierung der motorischen Aktivität, sowie den muskelrelaxierenden Effekt von Diazepam, und macht sich klinisch in einem verminderten Verbrauch von Muskelrelaxantien bemerkbar (STOVNER, ENDRESEN, 1969).

Zur praktischen Anwendung zur Narkoseeinleitung und Aufrechterhaltung werden Diazepamdosen von o,2 - o,5mg/kg Körpergewicht empfohlen (BROWN, DUNDEE, 1968; STOVNER u. ENDRESEN 1969). Die tatsächlich verbrauchten Dosismengen von 5 - 4o mg Diazepam weisen auf die Berücksichtigung individueller Besonderheiten, wie Alter, Gewicht, Allgemeinzustand, Grundleiden, Nebenerkrankungen, Art und Dauer des operativen Eingriffs, und die recht unterschiedliche Toleranz gegenüber Diazepam bei der Dosierung hin (BEERHALTER, 1969).

Das kardiovaskuläre System wird selbst bei hoher Dosierung kaum beeinflußt, Untersuchungen von BROEMSER u. RANKE (1973) zur Schlag- und Minutenvolumenbestimmung ergaben einen geringfügigen Abfall des systolischen und diastolischen Blutdruck. Auch die Herzfrequenz bleibt nach i.v. Applikation von Diazepam nahezu un-

verändert (KATZ, 1967).

Diazepam bewirkt bereits bei einer intravenösen Gabe von o,11 mg/kg Körpergewicht eine Atemdepression (CATCHLOVE, JAFER, 1971), die aus ungeklärten Gründen bei intramuskulärer Verabreichung nicht zu beobachten ist (PODLESCH, 1972). Analgetika, insbesonder Opiate und eine hohe Injektionsgeschwindigkeit (normal: o,5 - 1ml/min., DUNDEE, 197o) verstärken diesen Effekt (DUNDEE, 197o), u. U. bis zur Apnoe (HUNTER, 1967, BUSKOP, 1967).

Eine wichtige Erscheinung bei der Anwendung von Diazepam ist die Amnesie (DUNDEE, 197o), die nur nach intravenöser Applikation auftritt (DUNDEE, 197o). Auffällig ist, daß Diazepam eine Amnesie bewirkt, die noch anhalten kann, wenn der Patient nach dem Erwachen aus der Narkose bereits wieder ansprechbar und ohne neurologische Störungen ist (KUGLER, 1975 während bei einer Amnesie nach Propanidid oder Thiopental eine enge Korrelation zwischen Bewußtlosigkeit und Amnesie besteht (KUGLER, 1975).

Diazepam hat keinen analgetischen Effekt (DUNDEE, 197o), aber es gewährt einen neurovegetativen Schutz gegenüber krampfauslösenden Medikamenten ALDRETE, Rudolph, (1971, 1973). Auch BROCKMÜLLER und VONTIN bestätigen klinisch diesen Effekt aufgrund ihrer Entwicklung der Analgosedierung (VONTIN, 1974).

Bei der intravenösen Applikation wurden bisweilen leichte Schmerzempfindungen und nachfolgende Phlebitiden an der Einstichstelle beschrieben (KATZ, 1961; DUNDEE, 1970; u. a.), die sich jedoch nach Erfahrung von VONTIN (1974) durch langsame Injektionsgeschwindigkeit vermeiden lassen.

Pharmakokinetik

Diazepam und seine Metaboliten dringen rasch durch die Blut-Hirnschranke, wobei seine hohe Lipidlöslichkeit die Diffusion in die lipidreichen Nervenzellen begünstigt (VAN d. KLEIJN, 1969). Höhere Diazepam- Konzentrationen findet man im Fettgewebe, in der Leber und in der Niere (VAN d. KLEIJN, 1969). Eine Akkumulation von Diazepam im Fettgewebe wurde aufgrund der fortlaufenden Ausscheidung und Metabolisierung bei sinkendem Diazepamspiegel im Blut im Tierversuch von MARCUCCI u. MIT (1968) nicht beobachtet.

Diazepam wird in der Leber zu weniger wirksamen Metaboliten umgebaut, die mit Glukuronsäure gekoppelt als leicht wasserlösliche Glukuroide ausgeschieden werden (VAN d. KLEIJN, 1969). Umstritten sind die Befunde in der Literatur, wonach Benzodiazepine an einer intrahepatischen Cholestase beteiligt sein sollen (OWEN 1970; SCHIFF, 1971).

Die Valium - Kombinationsnarkose

Die mangelnde Blutungsarmut im Operationsgebiet bei der klassischen NLA veranlaßten HUTSCHENREUTER und BEERHALTER Dehydrobenzperidol durch Diazepam zu ersetzen. Nach Erfahrung mit über 2ooo Valium - Kombinationsnarkosen (Abk. VKN) gaben diese Autoren 1969 folgende Standarttechnik an:

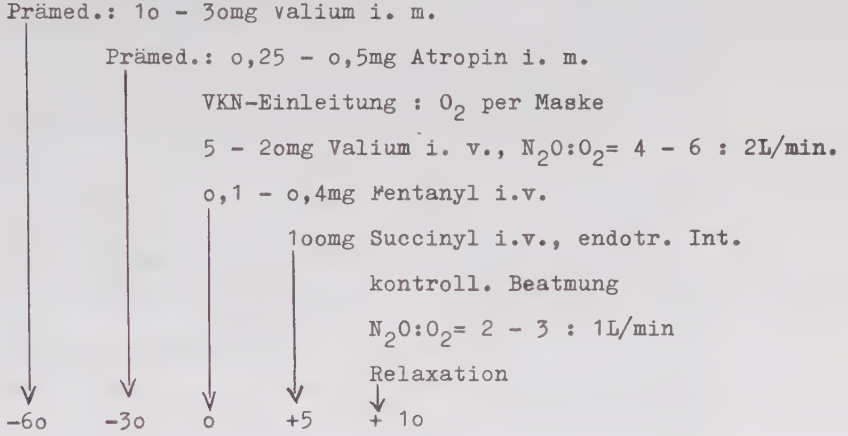

Tabelle 1 (HUTSCHENREUTER u. BEERHALTER, 1969).

Diese Narkosetechnik wurde bei 44 Patienten in unserer Untersuchung angewendet.

Die Einleitungsdosis für Diazepam betrug in unserer Untersuchung durchschnittlich 15,3 mg (min. 5 mg, max. 2o mg, n= 44). In nur einem Fall war eine Reinjektion von 1o mg notwendig. Die Dosierung erfolgte ausschließlich nach individueller Ansprechbarkeit auf Diazepam. Bei der statistischen Auswertung der Produktmomentkorrelationen ergab sich jedoch eine signifikante Korrelation zwischen der Einleitungsdosis von Diazepam und dem Körpergewicht ($n = 44$, $p < o,o5$, sowie dem Alter des Patienten ($n = 44$, $p < o,o5$). Klinisch bedeutet dies, daß jüngere und weniger gewichtige Patienten weniger Valium zur Schlafinduktion benötigen. Dagegen verursacht aus neuropharmakologischer Sicht den verminderten Diazepam-Verbrauch bei VKN die Verstärkung der N_2O_2 - Narkose durch Benzodiazepine, den STUMPF u. MIT., 1974 im Tierversuch nachweisen konnten.

Die Injektion von Diazepam erfolgte nicht in den Infusionsschlauch, sondern in die liegende Kanüle, da zwichen den meisten in der Anaesthesie gebräuchlichen Pharmaka und Infusionslösungen eine Inkompaktibilität mit Diazepam besteht (DUNDEE, 197o).

Die Einleitungsdosis für Fentanyl in unserer Untersuchung betrug im Durchschnitt o,2 mg Fentanyl (min.

o,1, maxi. o,4). Diese relativ niedrige Einleitungsdosis von Fentanyl (HENSCHEL fordert o,3 - o,7 mg) ist vielleicht ein Hinweis auf eine etwaige Wirkungspotenzierung der Kombination Fentanyl/Diazepam. Statistisch besteht eine signifikante Korrelation zwischen Einleitungsdosis von Fentanyl und dem Alter der Patienten. Wir können somit die Feststellung von FREYE (1974) bestätigen, wonach der Verbrauch von Fentanyl nicht so sehr von dem Faktor Operationszeit bestimmt wird, sondern vielmehr vom Alter abhänig ist; d.h. jüngere Patienten verbrauchen mehr.
Während der Aufrechterhaltung der Narkose auftretende Blutdruckanstiege und auch Pulsfrequenzsteigerungen erforderten in 24 Fällen (n = 44) eine Reinjektion von o,o5 - o,1 mg Fentanyl.
Zur lokalen Blutungsverminderung im Operationsgebiet wurde eine o,5%ige Xylocainlösung mit einem Adrenalinzusatz von 1 : 2oo ooo verwendet. Im Gegensatz zu BEERHALTER und HUTSCHENREUTER, die ein Lokalanaesthetikum in Verbindung mit Fentanyl prinzipiell ablehnen, konnten wir klinisch keinen negative Auswirkung durch dieses Adjuvanz feststellen.
Ein Vergleich des intraoperativen Blutverlustes bei der Anwendung von NLA und VKN bei 133 Kieferhöhlenradikaloperationen durch BEERHALTER und MIT. (1969) bestätigen die hoch signifikante Reduzierung des Blut-

verlustes bei der Anwendung der VKN um 38% ($p < 0{,}01$, VKN n = 43, NLA n = 95). Bezüglich des Verhalten des Säure-Basen-Haushaltes, der in der gleichen Untersuchungsreihe analysiert wurde, bestehen zwischen NLA und VKN keine signifikanten Differenzen. Gleiches gilt auch für die Blutgasanalysen, die keine Hinweise auf das Entstehen einer metabolischen und respiratorischen Acidose unter VKN und NLA liefern.

Nach BEERHALTER und MIT. (1969) treten Bradykardien während der VKN etwa in gleicher Häufigkeit auf wie bei der NLA und bedürfen außer einer Praemedikation mit Atropin keiner besonderen Gegenmaßnahmen. Während der Narkoseeinleitung kam es in unserer Untersuchung in 25 Fällen ($n_{gesamt} = 44$) zu einem Abfall des systolischen und diastolischen Blutdruckes um durchschnittlich 2o - 3o mmHG (min. 5 mm Hg; maxi. 6o mm Hg), in drei Fällen zu einem Anstieg des diastolischen Blutdruckes um 5, 1o, bzw. 4o mm Hg. Außer in der Einleitungsphase blieb die Kreislaufsituation stabil.

Varianten der Valiumkombinationsnarkose.

In dem Bestreben die Narkoseform dem körperlichen und geistigen Zustand des alten Patienten weitgehend anzupassen, führten WEDEKIND und WINKLER (1971) die Intubationsnarkose mit Diazepam-Lachgas bei erhaltener Spontanatmung als eine weitere Möglichkeit der VKN ein. Die relative Unsicherheit in der Narkoseführung ließen

diese "Diazepam-Narkose" (WEDEKIND, 1971) scheitern. Ursache ist die mangelnde Diazepam-Wirkung bei adipösen und muskelstarken Patienten (WEDEKIND, 1971). sowie eine Tendenz zur respiratorischen Acidose, wie bei allen Narkosen in Spontanatmung festzustellen ist (VONTIN,1974).

Über gute klinische Erfahrungen berichtete LORES (1974) bei 4o Patienten, die sich gynäkologischen und urologihhen Eingriffen unter Diazepam-Kombinationsnarkose unterziehen mussten. Die Narkoseeinleitung erfolgte durch i.v. Injektion von 3o mg Piritramid^{R} (Dipidolor) und Infusion von 2o mg Diazepam in einer 5%igen Lävulose-Lösung. Nach Übergang zur kontrollierten Beatmung mit Lachgas-Sauerstoff (3:1) wurde der Diazepamtropf abgehängt und 4 mg Pancuroniumbromid injiziert. Zur ausreichenden Relaxierung mußte allerdings nach 1o min. Pancuronium nachinjiziert werden. Als Ursache diskutieren Autoren eine Hyperkapnie und eine Verkürzung der Pancuroniumbromid-Wirkung durch den cholinergen Effekt von Piritramid. Das von LORES (1974) verwendete synthetische Morphinderivat Dipidolor zeichnet sich durch eine Wirkungsdauer von über 5 Std. und stabile hämodynamische Verhältnisse aus (VOGEL? BURCHARDI, 1972). Der atemdepressive Effekt verläuft, wie bei allen starken Analgetika, paralell zur Analgesie. Die fehlenden Nebenwirkungen, wie Ubelkeit und Histaminfreisetzung

machen dieses Analgetikum, trotz der schlechten Steuerbarkeiten der VKN, zu einem brauchbaren Bestandteil einer Kombinationsnarkose (KALFF und MIT., 1974).

In der Klinik für Zahn- , Mund- und Kieferheilkunde wird seit 1973 die Kombination von Diazepam - Ketanest für Operationen in Spontanatmung und Intubationsnarkosen mit Relaxation eingesetzt (VONTIN, 1974).
Die Anaesthesie mit Ketanest^{R} (Ketamin) ist gekennzeichnet durch komplette Analgesie mit nur oberflächlichem Schlaf (CORSSEN und MIT., 1966). Die Schutzreflexe (Husten, Niesen, Lidschlag) sind bei normaler Dosierung erhalten (CORSSEN und MIT., 1966), trotzdem muß die Freihaltung der Atemwege beachtet werden (BROCKMÜLLER, 1974). Auffallend sind z.T. rhythmische Augenbewegungen der Patienten bei ausreichender Analgesie (CORSSEN und MIT., 1966).
Ketamin übt einen depressorischen Effekt auf das corticothalamische System aus und aktiviert anderseits Teile des limbischen Systems (Hippocampus) (CORSSEN und MIT., 1969). Wegen dieser selektiven Wirkungsweise auf Hirnteile spricht man von einer "dissoziativen Anaestesie" der Ketamine (LAVIN, 1974). Mit einer Dosis von 1,o - 2,5 mg/kg Körpergewicht i.v. bei Erwachsenen, und 2,o - 4,o mg/kg Körpergewicht i.m. bei kleinen Kindern wird eine Operationstoleranz von

1o - 2o min. erreicht (ZSIGMOND und MIT., 1972). Nachinjektionen sind jederzeit möglich (CORSSEN und MIT., 1969). Der Wirkungseintritt erfolgt nach i.v. Applikation nach 2o - 4o sec., bei i.m. Injektion innerhalb 2 - 4 min. (LAVIN, 1974). Die Erholungszeit ist relativ lang. Mit Straßenfähigkeit ist erst nach 8 Std. zu rechnen (STÖCKER, 1969).

Im Gegensatz zu anderen Nakotika kommt es nach Injektion von Ketamine zum Anstieg vom arteriellen Blutdruck, Pulsfrequenz, Herzzeitvolumen und zentralem Venendruck (CHEN und MIT., 1967, SCHORER und MIT., 1969; KREUSCHER, GAUCH? 1967, LANGREHR und MIT., 1967). Von KREUSCHER und MIT., (1967) wurde nach 1,5 mg/kg Ketamine i.v. eine Steigerung des Herzschlagvolumens um 25 - 28 % und eine Vergrößerung des Herzminutenvolumens um 75% ermittelt. Der Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks ist dosisabhängig und weist auf eine sympathikotone Wirkung der Ketamine hin (STÖCKER, 1967). Eine vollkommen andere Kreislaufsituation stellten wir in unserer Untersuchung bei der Kombination Diazepam-Ketamine fest. Während bei 9 Patienten die praeoperativ gemessenen Blutdruckwerte nach i.v. Applikation von Ketamine unverändert blieben, sanken sie bei sechs Patienten geringfügig ab.

Seine analgetische Eigenschaft ist mit einer großen toxischen Breite (McCARTHY, 1966) verbunden. Eine sehr kurz-

fristige Ventilationsverminderung, die 2 - 3 min. nach i.v. Injektion von Ketamine ihr Maximum erreicht und bis zu 2o% des Ausgangswertes beträgt (DOMINO, 1964), bedarf bei richtiger Dosierung wegen ihrer Kurzfristigkeit keiner atemtherapeutischer Maßnahmen. Zur Manifestation der Atemdepression kann es jedoch nach Praemedikation mit Opiaten (Dolantin 1 - 2 mg/kg i.m.) kommen (STÖCKER, 1967). Blutgasanalysen von LANGREHR und MIT., (1967) ergaben keine Hinweise auf das Entstehen einer respiratorischen Acidose unter Ketamine. Problematisch erwiesen sich die bei Erwachsenen in der Aufwachphase auftretenden alptraumhaften Halluzinationen (ORSSEN, 1967 KREUSCHER, 1967 u.a.). In Verbindung mit Diazepam konnten diese Träume zwar nicht unterdrückt werden, aber der Patient empfand sie weniger unangenehm (KREUSCHER, 1967). Diese Feststellung war auch der Grund warum wir unsere Untersuchungsreihe mit der Kombination Diazepam-Ketanest nach 15 Patientenfällen abbrachen.

Als Kontraindikation für Ketanest als Mononarkotikum gilt Hypertonie und Myasthenis gravis.

Eine entscheidende Weiterentwicklung der VKN brachte die Verwendung von Fluinitrazepam (Rohyponol^{R}), einem hypnotischamnestisch, ataraktisch und antikonvulsiv wirkenden Benzodiazepinderivat (Übersicht bei ZIMNY MESSMER, 1978). Diese von DU CAILAR und DE CASTRO

beschriebene "Ataranalgesie" kommt der Forderung, die vitalen Funktionen von Atmung und Kreislauf so wenig wie möglich zu verändern, am nächsten (VONTIN, 1974).

Zusammenfassung:

Unter Valium-Kombinations-Narkose versteht man eine Standartnarkosetechnik, die als Abwandlung der Klassischen Neuroleptanalgesie, speziell für die Bedürfnisse der Hals- Nasen- und Ohrenheilkunde und der Kiefer- und Gesichtschirugie entwickelt wurde. Die rasche Entwicklung von sich ergänzenden Pharmaka führte zu einer Reihe von Varianten, die folgendes Schema darstellt:

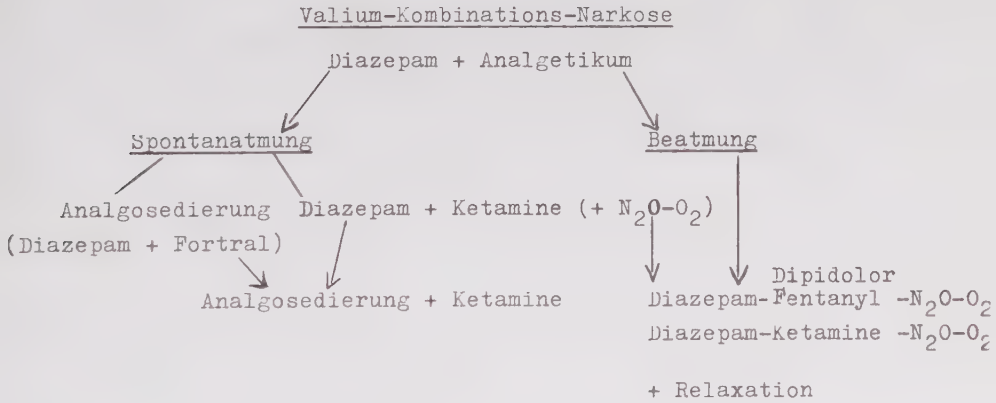

Tabelle 1 (Schema von VONTIN (1974, mod. von OST)

Die physiologische Bedeutung der Blutlipide

Die Blutlipide stellen Durchgangsstationen des Fettransports dar. Die oxogen über den Magen-Darmtrakt resorbierten Lipide gelangen in Form von Chylomikronen auf dem Lymphweg in die Blutbahn und schliesslich zur Leber, wodurch eine postprandiale lipämische Trübung des Serums entsteht. Unter dem Einfluß der durch Heparin aktivierbaren Lipoproteidlipase der Gefäßwand werden aus Triglyceriden Fettsäuren freigesetzt, die entweder oxydiert oder zur Resynthese neuer Triglyceride verwendet werden. Letztere können auch aus Kohlenhydraten in der Leber gebildet werden und zirkulieren als Sekundärpartikel, bzw. als Praebetalipoproteide mit dem Blut zum Fettgewebe.
Eine quantitative Analyse von Fettsynthese und Fettmobilisation war erst möglich als relativ einfache Bestimmungsmethoden der Serumlipide gefunden wurden (BRECH, GORDON, 1967). Deshalb wurde lange Zeit der Fettzelle kein aktiver Anteil am Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel zuerkannt.

Die physiologische Bedeutung der Blutlipide

Definition und Klassifizierung

Als Lipide bezeichnet man eine heterogene Gruppe natürlich vorkommender Substanzen mit ähnlichen Löslichkeitseigenschaften [X]. Der Begriff "Lipide" kommt aus dem angelsächsischen Sprachgebrauch und umfaßt Triglyceride, unveresterte Fettsäuren (UFS) und fettähnliche Stoffe (Phosphatide, Stearine und fettlösliche Vitamine), die im deutschsprachigen Raum als "Lipoide" bezeichnet werden.

Für die klinische Beurteilung von Fettstoffwechselveränderungen hat sich die Bestimmung folgender Lipidfaktionen durchgesetzt (SCHÖNBECK et. al., 197o):

- unveresterte Fettsäuren (UFS)
- Neutralfett (Triglyceride) und Glycerin
- Gesamtcholesterin
- verestertes Cholesterin
- Gesamtlipide
- Phosphor und Phosphatide
- Beta- Lipoproteide

[X] Zit. nach G.SCHLIERF und W.KAHLKE (197o)

Unveresterte Fettsäuren (UFS)

Der größte Teil der Fettsäuren des Blutes liegt als Glycerinester, Cholesterinester oder als Bestandteil der Sphingolipide vor, während sie im Serum in einer Konzentration von o,3 bis o,7 mval/l (8 bis 2o mg/1oo ml) die mengenmäßig kleinste Fettfraktion bilden (DOLE, 1956). Im Nüchternzustand entstammen die UFS fast ausschließlich dem Fettgewebe und decken 5o bis 9o% des Energiebedarfs als energetisches Substrat der meisten Zellen und Gewebe (Ausnahme: ZNS) (GORDON und CHERKES, 1956). Diese unveresterten Fettsäuren stammen aus dem Fettgewebe, wo sie in Form von Triglyceriden, als Neutralfett, gespeichert werden. Bei ausreichendem Glucoseangebot stellt die Wiederveresterung und Ablagerung von UFS in den Fettdepots als Triglyceride, ein, im Vergleich zu den spärlichen Glykogenvorräten, unerschöpfliches Energieresorvoir von lebenswichtiger Bedeutung dar. (WESTERMANN, 1967). Mit einer Halbwertszeit von 2 - 4 min. haben die UFS die größte Umsatzrate aller Serumlipide und übertreffen das Energieangebot der Glucose (WESTERMANN, 1967). Aufgrund dieser hohen Umsatzrate stehen die UFS im Mittelpunkt des Fettstoffwechsels und ihre quantitative Bestimmung erlauben Rückschlüsse auf das Ausmaß der Fettmobilisation (EGGSTEIN et al, 1967).

Triglyceride

Als Triglyceride werden die aus Triestern des Glycerins mit den Fettsäuren bestehenden Lipide bezeichnet. Sie Bilden die größte Fettfraktion des menschlichen Organismus (BUDDECKE, 1971). Ihre Aufgabe ist die eines Energiedepots.
Im Gegensatz zu der überragenden Funktion der UFS bei der Energieversorgung ist der Serumtriglyceridtransport auf das Fettgewebe hingerichtet. Unter Grundsatzbedingungen können sie Serumtriglyceride als Überlaufprodukt des Fettsäureangebots an die Leber betrachtet werden (EGGSTEIN et al., 1967).

Freies Glycerin

Freies Glycerin entsteht neben Fettsäuren durch Hydrolyse der Triglyceride unter dem Einfluß einer hormonempfindlichen Lipase (VAUGHAN, 1961). Das quantitative Ausmaß der Lipolyse läßt sich durch die Bestimmung des freigesetzten Glycerins erfassen, das infolge des Mangels an Glycerokinase im Fettgewebe nicht zur Wiederveresterung von Fettsäuren herangezogen werden kann (SCHLIERF, KAHLKE, 1967).

Cholesterin

Cholesterin ist ein im menschlichen Organismus ubiquitär vorkommendes Steroid. Es ist ein wesentlicher struktureller Bestandteil zellulärer Strukturen und eine wichtige Vorstufe anderer Steroide, wie der Nebennierenrindenhormone, der Sexualhormone und der Gallensäuren (MEHNERT, 197o).

Das Serumcholesterin entstammt dem rasch austauschbaren Anteil des Cholesterinpools, der durch endogene Cholesterinsynthese (Darm und Leber) und Resorption von Nahrungscholesterin entsteht (WILSON, 1967). Etwa 7o% des Serumcholesterin ist verestert, der Rest ist freies Cholesterin das der hepatischen Cholesterinsynthese entstammt (BRECHT, GORDON, 1967). Das Verhältnis des veresterten zum Gesamt-Cholesterin ist außerordentlich konstant ("Esterquotient"). Bei Lebererkrankungen verschiebt sich dieser Quotient zu gunsten des freien Cholesterins ("Estersturz"), aufgrund der niedrigen Aktivität der Lecithin-Cholesterinacyltransferase (GLOMSET, 1968). Der relativ umfangreiche Bereich der Normalwerte von 23o - 33o mg% (FREDRICKSON, 1967) weist auf den Einfluß versiedener Faktoren hin, wobei Alter, Geschlecht, Ernährungsgewohnheiten und körperliche Aktivität besondere Bedeutung zukommen.

Pathophysiologisch bedeuten erhöhte Serumcholesterin-

werte (über 25o mg%) eine Steigerung des Infaktrisikos.

Phosphatide

neben ihrer generellen Bedeutung für die Membranbildung übernehmen die Phosphatide bei der Zellatmung vermutlich eine wichtige Funktion. In Mitochondrien und Microsomen stellen sie 2o - 25% des Trockengewichtes dar. Tierexperimentell konnte nachgewiesen werden, daß ein Ausfall der Abbauenzyme der Glycerinphosphatide schon in der fetalen Phase zwangsläufig zum Abort führen muß (KAHLKE, 1967).
Als Stabilisatoren der Lipoproteine und als Bindungsvermittler für apolare Lipide im Blut erfüllen die Phosphatide eine weitere wichtige Aufgabe (EGGSTEIN et al., 1967).
Der Gehalt an Serumphosphatiden verläuft weitgehend parallel den Veränderungen des Cholesteringehaltes. Bei primären und sekundären Hypothyreose, werden aus diesem Grund die Phosphatide zur Vervollständigung des Lipidstatus mitbestimmt.

Lipoproteide

Die Serumlipide bilden mit bestimmten Plasmaproteinen kolloidal lösliche Komplexe, die Lipoproteide. Aufgrund ihres Eiweißanteils und ihrer elektrophoretischen Wan-

derungsgeschwindigkeit werden Alpha-, Präbeta und Betalipoproteide sowie Chylomikronen unterschieden. Während der Eiweißgehalt und die Dichte von den Alphalipoproteiden bis zu den Chylomikronen abnimmt, steigt der Gehalt an Lipiden gleichzeitig an. Alpha- und Betalipoproteide transportieren hauptsächlich Phosphatide, cholesterin vorwiegend durch Betalipoproteide, während Triglyceride durch Praebetalipoproteide und Chylomikronen transportiert wird. Im Gegensatz zu diesen relativ festen Lipoproteinkomplexen sind die UFS im Serum meist locker als Anionen an Albumin gebunden (DOCUMENTA GEIGY, 1968).

Die Regulation des Fettstoffwechsels

Noch vor drei bis vier Jahrzehnten nahm man an, daß die fettgefüllte Zelle weder an der Anhäufung noch an der Freisetzung von Fett selbst aktiv beteiligt ist. Erst durch die Übersichtsarbeit von SPAPIRO und WERTHEIMER 1948 trat ein Wandel zum Verständnis der hochaktiven metabolischen Leistungen des Adipozyten ein.
Fettdepots stellen Langzeitreserven dar, aus denen dem Körper, bei mangelnder Zufuhr von Energieträgern von außen, energetisches Substrat für den Bedarf im Energie- und Substrathaushalt zur Verfügung steht. Dagegen erfolgt die kurzfristige Energieversorgung

über die Oxydation von Glucose aus den Glykogenspeichern. Bei gestoppter Nahrungszufuhr übernehmen die aus dem Fettgewebe lipolytisch freigesetzten Fettsäuren die Energieversorgung des Organismus anstelle der Glucose. Dabei sind die freigesetzten Fettsäuren das einzige Bindeglied zwischen den Fettdepots und den Bedarfsstellen der Peripherie. Fettstoffwechsel und Kohlenhydratstoffwechsel sind eng miteinander verflochten. Gleichzeitig wird das Ineinandergreifen der Stoffwechselprozesse durch eine breit gefächerte hormonelle, nervöse und chemische Regulation, in Abhängigkeit vom jeweiligen Funktionszustand des Organismus bestimmt.

Der "Glucose-Fettsäure-Zyklus"

Die gegenseitige Beeinflussung des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels kommt im "Glucose-Fettsäure-Zyklus" von RANDLE et al. (1963) zum Ausdruck. Dieser einfache Mechanismus erklärt:

a) die verminderte Glucoseverwertung in der Muskulatur durch eine Steigerung der Fettsäurefreisetzung aus Triglyceriden und
b) die Hemmung der Triglyceridspaltung in UFS und freies Glycerin durch die gesteigerte Glucoseaufnahme in Muskulatur und Fettgewebe.

Im Normalzustand stehen Spaltung und Wiederaufbau

der Triglyceride im Fettgewebe in einem dynamischen Gleichgewicht. Es findet weder Abgabe noch Aufnahme von Fettsäuren statt, da beide Prozesse mit gleicher Geschwindigkeit ablaufen. Durch die Breitstellung von Glucose, in Verbindung mit Insulin, wird die Reveresterung forciert, weil jetzt mehr Alpha-Glycerophosphat aus Glucose gebildet wird, das als Acceptor der UFS dient. Gleichzeitig kommt es zu einer Fettsäurenfreisetzung, allerdings in schwächerem Ausmaß, sodaß in der Bilanz eine Reveresterung von UFS resultiert (WIELAND, 1967).Lactat und Pyruvat gehören zu den wesentlichen Metaboliten des Glucosestoffwechsels, die die Zellen verlassen und im Blut nachweisbar sind. (RANDLE et al. 1963). Sie stehen über das extramitchondriale NAD-NADH-System miteinander im Gleichgewicht, dessen Änderung Rückschlüsse auf das Redoxpotential im Zytoplasma der Leberzellen erlauben (EGGSTEIN et al. 1967).
Über die NADH-Konzentration kann die Fettsäuresynthese limitiert werden, da seine Konzentration stets von einem entsprechendem Glucoseangebot abhänig ist. Bei unzureichender NADH-Lieferung bleibt die Fettsäuresynthese auf der Stufe des Acetyl-CoA stehen, das in einer Ausweichreaktion in Ketonkörper umgewandelt wird (CARLSON, 1967).
Eine Schlüsselrolle für die Regulation des Fettstoff-

wechsels innerhalb der Fettzelle besitzt das 3,5-cyclische Adenosin-Monophosphat (3,5-AMP), das aus ATP unter der Wirkung der Adenylcylase entsteht. Die Aktivierung der Adenylcyclase erfolgt vorwiegend auf hormonellen Wege. Untersuchungen von SUTHERLAND et al. (1964) zeigen, daß die Wirkung von Adrenalin und der Hypophysenhormone (ACTH,LH,TSH) die Adenylcyclase zu stimulieren vermögen, wodurch vermehrt 3,5-AMP gebildet wird (WIELAND, 1967). STH vermag über seinen Einfluß auf die intrazelluläre Protein- und RNA-Synthese die Konzentration von 3,5-AMP erhöhen, ebenso verstärken die Schilddrüsenhormone die Wirkung der übrigen katabolen Hormone auf die Lipolyse der Fettzelle. Insulin begünstigt einerseits die Triglyceridsynthese, indem es die Glucoseaufnahme, die Glucoseutilisation, die Fettsäuresynthese und die Reveresterungsrate durch Bereitstellung von Alpha-Glycerophosphat sowie dieAufnahme freier Fettsäuren steigert. Andererseits hemmt es aber auch glucoseunabhängig die Lipolyse. Charakeristisch für lipolytisch aktive Hormone ist, daß sie die Glucoseaufnahme fördern und über eine Zunahme der Reveresterungsrate einen partiellen lipogenetischen Effekt haben (BÖHLE et al., 1966). Bilanzmäßig überwiegen aber die Mobilisationsvorgänge, wodurch sie in erster Linie lipolytisch wirken.

Aufgrund der Tatsache, daß das Fettgewebe reichlich mit autonomen Nervenendigungen ausgestattet ist, die nahe an Fettzellen oder im Blutgefäßsystem enden, entwickelten HAVEL und GOLDFIN (1959) die Vorstellung vom tonischen Einfluß des sympatischen Nervensystems auf die Lipolyse. Damit konnte die erhöhte Lipolyse bei Zuständen den Organismus erklärt werden, die mit einer wahrscheinlich von sympathischen Nervensystems beeinflußten und durch adrenergische Blockade hemmbaren Lipolyse einhergehen, wie z.B. Stress, körperliche Anstrengung, Nahrungsentzug.
Chemische Substanzen wie Xanthinderivate (Coffein, Theophylin) hemmen die Phosphodiesterase, sodaß kontinuierlich gebildetes 3,5-AMP nicht mehr abgebaut werden kann, im Fettgewebe akkumuliert und die Triglyceridlipase aktiviert (WETERMANN, 1967).

Neben Insulin, das wie schon erwähnt, einen antilipolytischen Effekt hat, könnte nach neueren Forschungen die antipolytischen Wirkung von Prostaglandinen auch Bedeutung zu kommen. Denn diese cyclischen Fettsäurederivate wurden inzwischen nicht nur in der Samenflüssigkeit und den akzessorischen Geschlechtsdrüsen, sondern auch in Lunge, Gehirn und Niere nachgewiesen (BÖHLE et al., 1966). Von einer Reihe chemisch unterschied-

lich strukturierter Substanzen zu denen die sogenannte Alpha-Sympathicolytika (Phenoxybenzamin, Phentolamin, Thymoxamin) und Beta-Sympathicolytika (Pronethalol, Propranolol u.a.) zählen, die auch in ihrem pharmakologischen Wirkungsspektrum ganz verschiedenen Gruppen angehören, ist die Eigenschaft zur Hemmung der Lipolyse bekannt. CARLSON und ORÖ (1962) beobachteten, daß nach Vorbehandlung mit Nicotinsäure und Theophyllin ein adrenalininduzierer Anstieg der UFS unterbleibt.

Material und Methodik

Auswahl des Kollektivs

Untersucht wurden 65 Patienten, die sich stationär kieferchirurgischen Eingriffen (s.H. Tabelle 2) unterziehen mußten. Zur Auswahl gelangten 59 Patienten, die folgende Kriterien erfüllten:

1. keine Anhaltspunkte für eine manifeste Stoffwechselstörung,
2. keine Leber, Nieren- oder andere Organerkrankungen,
3. keine Hypertonie,
4. keine Kreislauf- und Herzerkrankungen,
5. keine manifeste Arteriosklerose.

Außerdem wurden jene Patienten aus der Untersuchungsreihe genommen, denen im Verlauf der Narkose Glucose infundiert werden mußte.

Narkosetechnik

Praemedikation: am Abend vor der Operation erhielten die Patienten 1o mg Valium oder ihr gewohntes Schlafmittel. Als Praemedikation wurden 6o min vor Beginn der Operation 1o mg Valium i.m. und o,5 mg Atropin i.m. injiziert.

Valium-Kombinationsnarkose (Fentanyl + Valium, n=44)

Nach Umlagerung des Patienten auf den Operationstisch wurde die Vena cubitalis mit einer Dauerkanüle punktiert und an eine nicht glucosehaltige Elektrolytlösung (Tutofusion, Braun-Melsungen) angeschlossen.

Nachdem der Patient ca. 2 min. reinen Sauerstoff atmete, erfolgte langsame Injektion von 5 - 20mg Valium direkt in die liegende Dauerkanüle bei schnell laufender Infusionslösung. Die Dosierung von Valium erfolgte individuell nach Wirkung. Anschließend Übergang auf $N_2O:O_2$- Atmung im Verhältnis 2-3:1 l/min., dann langsame Injektion von 0,1-0,3 mg Fentanyl. Nach Injektion von 100mg Succinylcholin konnte endotracheal intubiert werden. Die kontrollierte Beatmung übernahm ein Beatmungsgerät. Dauerrelaxation wurde je nach Länge der zu erwartenden Operationsdauer mit Alliferin^R und Pancuronium^R erreicht. Zur lokalen Blutungsverminderung im Operationsgebiet wurde Xylocain 0,5%ig und Adrenalin (1: 200 000) verwendet. Bei auftretenden Blutdruckanstiege und Frequenzsteigerungen, die auf eine ungenügende Analgesie hindeuten, wurde 0,05-0,1 Fentanyl nachinjiziert. Blieben diese beiden Kreislauffaktoren dennoch unverändert erhöht, erfolgte Nachinjektion von 2,5-5,0 mg Valium.

Dauerrelaxantien wurden postoperativ mit Neostigmin (=Prostigmin) decurarisiert. Dorfangaben wurden immer gegeben um den atemdepressorischen Effekt von Fentanyl zu kupieren, das Erwachen der Patienten war prompt und ihre gute Ansprechbarkeit überraschend.

Valium-Kombinations-Narkose (Ketanest + Valium, n=15)

Praemedikation: wie bei der Kombination Fentanyl-Valium. Die Narkoseführung erfolgte wie bei der Kombination Fentanyl-Valium, nur wurde Fentanyl durch Ketanest ersetzt. Dosierung Ketanest: 0,3 mg - 1,0 mg/kg Körpergewicht.

Gewinnung der Blutproben

Die Blutentnahmen erfolgten prä- und postoperativ. Die Patienten bekamen 12 Stunden nichts zu essen und hatten Bettruhe einzuhalten. Das Blut wurde meistens aus der Vena cubitalis entnommen, die durch eine Dauerkanüle praeoperativ punktiert wurde. Während der intraoperativen Blutabnahme wurde die angelegte Elektrolytinfusion unterbrochen, 5 ml Blut entnommen und verworfen und erst anschließend die zu analysierende Blutprobe entnommen.

Die Blutproben wurden in folgender Reihenfolge entnommen:

Probe I - kurz vor Einleitung der Narkose (praeoperativer Ausgangswert)

" II - 3o min nach Einleitung der Narkose (intraoperativer Wert)

" III - 15 min nach Ausleitung der Narkose (postoperativer Wert)

" IV - am Morgen des darauffolgendes Tages (1. Tag)

In 25 Fällen entfiel die Probe IV, da der Patient die Klinik bereits verlassen hatte.

Etwa 1 - 2 Stunden nach der Blutentnahme wurde das Blut minutenlang mit 3ooo U/min zentrifugiert. Hämolytische Proben wurden verworfen. Das Serum wurde mittels Einmalpipetten abpipettiert und in einer Tiefkühltruhe bei $-2o^{o}$ aufgehoben. Unmittelbar vor der Verarbeitung wurden die Proben aufgetaut, verarbeitet und danach nicht mehr verwendet.

Analysenverfahren

Die Bestimmung Adenosintriphosphat (ATP) erfolgte als enzymatischer Indikatortest, alle anderen Analysen erfolgten kolorimetrisch. Für die Bestimmung der unveresterten Fettsäuren (Abk. UFS) wurden Testpackungen der "CHEMISCHEN FABRIK DR.

HAURY, MÜNCHEN" verwandt. Alle anderen Analysen wurden ausschließlich mit "BIOCHEMICA - TEST-COMBINATIONEN" der FA. BOEHRINGER, MANNHEIM durchgeführt. Als Kontrolle wurde bei allen Analysen eine zusätzliche Bestimmung mit Testserum, dessen Lipidkonzentrationen bekannt waren, durchgeführt.

Unveresterte Fettsäuren (UFS)

Die UFS wurden innerhalb von 6 Stunden nach Blutentnahme mit der von DUNCOMBE (1964) beschriebenen Methode bestimmt. Die im Serum enthaltenen UFS werden mit Chloroform gelöst und mit Kupfernitratlösung in Kupfersalze überführt. Nach Zugabe von Thiocarbonat zum Chloroformextrakt wird die Extinktion der Probe bei 546 nach 15 min abgelesen. Der Quotient aus der Extinktion der Probe und eines Standart ergibt den Gehalt an Kupfer, der äquivalent der Menge UFS im Serum ist. Die Konzentrationsangaben erfolgen in mmol/l.

Gegenüber der Methode nach DOLE und GORDAN (1964), deren Prinzip die Extraktion der Fettsäuren aus dem Plasma und titrimetische Bestimmung der Gesamtazidität ist, sind die Werte nach der Methode DUNCOMBE (1964) erniedrigt (OLBERMANN, 1964).

Ursache ist die Detergentieneigenschaft der extrahierten Fettsäuren, die in Abhängigkeit von ihrem zu erfassenden Gehalt, den Blindwert durch Mitschleppeffekte der wässerigen Kupferphase verfälschen (OLBERMANN, 1976). Jedoch wird diese Methode aufgrund der einfachen Handhabung (fehlende Notwendigkeit der Extraktion der Fettsäuren aus dem Serum) und der geringen erforderlichen Quantität der Probe in der Praxis bevorzugt.

Gesamtcholesterin und freies Cholesterin

Gesamtcholesterin wird direkt im Serum ohne Enteiweißung nach der von WATSON (1960) beschreibenen Methode bestimmt. Ermittelt wird die Extinktion der blaugrün gefärbten Verbindungen bei 578 nm, die durch freies und verestertes Cholesterin mit Essigsäureanhydrid und konz. Schwefelsäure entsteht und deren Menge dem Gesamtcholesterin proportional ist.
CARR und DREHER (1956) behaupten, daß infolge der Anwesenheit von Protein im Reaktionsgemisch bei der Bestimmung von Gesamtcholesterin die Farbbildung unvollständig ist, und somit eine Erniedrigung der Cholesterinwerte um ca. 10% verursachen. Bei der oben geschriebenen Methode ist von WATSON (1960) jedoch kein An-

halt gefunden worden, daß Serumprotein die Reaktion beeinträchtigt.

Das mit Isopropanol aus dem Serum extrahierte freie Cholesterin wird mit Digitonin gefällt und dann im Niederschlag genau wie das Gesamtcholesterin bestimmt.

Beta-Lipoproteine

Die Beta-Lipoproteine wurden nach der von FRIED und HOEFLMAYER (1956) angegebenen Methode bestimmt, wobei die Serumbetalipoproteine mit Calciumchlorid und Heparin gefällt und im abgetrennten Niederschlag des Cholesterins, das sie zu 35% enthalten bestimmt. Durch die Bestimmung des Cholesteringehaltes lassen sich somit die Beta-Lipoproteine rechnerisch bestimmen.

Gesamtlipide

Die Bestimmung der Gesamtlipide erfolgte ohne vorherige Extraktion nach der von CHABROL und BRÖSZÖRMENYI (1965), modifiziert von ZOLLNER (1962) beschriebenen Methode.
Gesamtlipide bilden, nach vorausgegangener Wärmebehandlung mit konzentrierter Schwefelsäure, mit Vanillin in Anwesenheit von Phosphor-

säure rosarot gefärbte Verbindungen. Die gemessene Farbintensität ist der Konzentration der Gesamtlipide proportional.

Adenosintriphosphat (ATP)

Die Bestimmung des ATP erfolgte enzymatisch im Vollblut nach der von BÜCHER 1947 entwickelten und von DENNEMANN 1961 auf die klinische Verwendungsfähigkeit geprüfte Methode.

Das Prinzip ist folgendes:

Nach Enteiweißung des Vollblutes nachweisbares ATP phospholyliert Glycerat-3-phosphat unter 3-Phospho-glycerat-Kinase zu Glycerat-1-3-Diphosphat (I. Phosphatübertragung):

I. Glycerat-3-P + ATP $\rightleftharpoons$ Glycerat-1, 3-P-P + ADP

Das entstandene Glycerat-1-3-diphosphat wird durch NADH zu Glycerinaldehyd-3-phosphat und Phosphat reduktiv gespalten, wobei Glycerinaldehyd-3- phosphat-Dehydrogenase die Reaktion katalysiert. (II. Glycerat-1-3-diphosphat-Reduktion, NAD-Oxidation)

II. Glycerat-1,3-P-P + NADH + H $\rightleftharpoons$ GAP + P + NAD

Es könnte theoretisch die Extinktionsänderung infolgende NADH-Abnahme gemessen werden. Da jedoch das Gleichgewicht in Reaktion I auf der linken

Seite liegt, sind weitere Reaktionsschritte zur vollständigen Umsetzung von ATP notwendig.

Das in Reaktion II entstandene Glycerinaldehyd-3-phosphat wird enzymatisch in Dihydroxyacetonphosphat überführt.

III. GAP ⇌ DAP

Damit kann Dihydroxyacetonphosphat wieder durch NADH zu Glycerin-1-phosphat enzymatisch reduziert werden. ATP ist nun vollständig umgesetzt.

IV. DAP + NADH + H^+ → Glycerin-1-P + NAD

Die in Reaktion II und IV verbrauchte NADH-Menge ist äquivalent der ATP-Konzentrazion. Es wurde die Extinktionsänderung infolge NADH-Abnahme bei 366 mit einem EPPENDORF- Photometer gemessen.
Sämtliche Angaben erfolgen in mg/1ooml.

Normalwerte

Die Beurteilung pathologischer Abweichung einzelner Lipidfraktionen basiert auf der Kenntnis der physiologischen Werte der Serumlipide. In der Literatur variieren die Angaben über die Werte der Lipidfraktionen eines normalen Lipidstatus. Diese Unterschiede sind teilweise bedingt

durch Verschiedenheiten der Laboratoriumsmethoden, teilweise durch die verschiedene Auswahl des Kollektivs, indem wichtige Faktoren, wie Alter, Geschlecht und Nüchternzustand, nicht immer gebührende Beachtung geschenkt wurde (SCHÖNBECK 197o). Zum besseren Vergleich mit Erbebnissen von Stoffwechelveränderungen unter Narkose anderer Autoren sind in Tabelle die in dieser Arbeit verwendeten Methoden, ihre Autoren und die angegebenen Normalwerte aufgeführt.

Tabelle 2

Lipidfaktion	Methode nach:	Normalwerte:
UFS	W.C.DUNCOMBE (1964)	o,o9-o6 mmol/l
Ges.Cholest.	B.ZAK u.MIT. (1954)	18o-25o mg%
freies Chol.		2o-4o% vom Ges. Chol.
Veresterte Fettsäuren	F.GALETTI,mod FRIED u. HOEFLMAYR	bis 43o mg%
Gesamtlipide	N.ZÖLLNER u. K.KIRSCH (1962)	4oo - 1ooo mg%
Beta-Lipoproteide	D.WATSON (196o)	36o - 64o mg%

Ergebnisse und statistische Auswertung

Ergebnis-Tabellen

Die Tabellen 3 - 18 enthalten die Absolutwerte der einzelnen Messungen mit Mittelwert (x), Standartabweichung (Sx), die Signifikanz und die Zahl der Meßwerte in einem Kollektiv (n).

Auswertung der Ergebnisse mittels des STUDENT t-Testes bei Paardifferenz

Es wurden die Abweichungen der Einzelmessungen - intra, post und 1. Tag - von den präoperativen Werten, die als Ausgangspunkt gleich 1oo% gesetzt wurden, gemessen. Die Signifikanz wurde mit dem STUDENT t-Test für abhänige Wertepaare geprüft. Dabei wurde eine Wahrscheinlichkeit p von weniger 5% (p o,o5) bzw. 1% (p o,o1) zugrunde gelegt.

Produktmomentkorrelationen

Um die in der Literatur angegebenen Dosierungen retrospektiv zu überprüfen, wurden folgende variable Größen auf Korrelation untereinander geprüft:

Einleitungsdosis Valium	(Var. 9)
Einleitungsdosis Ketanest bzw. Fentanyl	(Var. 7)
Gesamtdosis Ketanest bzw. Fentanyl	(Var. 8)

Alter der Patienten	(Var. 1)
Körpergewicht der Patienten	(Var: 3)
Operationsdauer	(Var. 13)

Die Produktmomentkorrelationen untersuchen den Grad des Zusammenhanges zweier varialer x und y. Die in ein Koordinatensystem eingetragenen Wertepaare x_i und x_i ergeben im Idealfall einen funktionellen Zusammenhang, wenn alle Punkte auf einer Geraden liegen. In der Praxis ergeben sich jedoch Abweichungen durch Meßfehler oder natürliche Variationen der Untersuchungsobjekte, sodaß statt einer Geraden eine Punktwolke entsteht. Ein stochastischer Zusammenhang besteht, wenn die Punktwolke einen klar erkennbaren Trend zeigt (SACHS, 1973).

Durch die Bestimmung des Korrelationskoeffizienten S (WEBER, 1967 dessen Signifikanzgrenze mit der vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeit (in unserer Untersuchung 5%) und dem gegebenen Freiheitsgrad (n-2) variert, bestimmt man den Grad des Zusammenhangs von x_i und y_i. Erreicht der Korrelationskoeffizient S die Signifikanzgrenze (S = 0), kann die Nullhypothese d.h. x und y sind unkorreliert, abgelehnt werden (SACHS, 1973).

Positives bzw. negatives Vorzeichen des Koeffizienten

zeigen Gleichläufigkeit bzw. Gegenläufigkeit der Variabel an.

Die einzelnen Daten wurden auf Lochkarten übertragen, die Berechnung erfolgte auf einem Computer des Zentrums für Datenverarbeitung der Universität Tübingen.
Die Erstellung des Computerprogramms und seine Durchführung erfolgte durch Herrn Schubring vom Zentraum für Datenverarbeitung der Universität Tübingen.

Ergebnisse der Narkosegruppe Valium-Fentanyl

Gesamter Patientenstamm

Unveresterte Fettsäuren (UFS)

Das Ergebnis der intraoperativen Blutabnahme (n=27) ergab einen signifikanten Anstieg ($p < 0{,}05$) der UFS um 20% von 0,26 mval/l auf 0,32 mval/l. Der postoperative Wert (n=27) lag mit 0,24 mval/l um 7% unter dem praeoperativen Wert. Auch am 1. Tag (n=19) lag der Wert mit 0,19 mval/l signifikant ($p < 0{,}01$) um 23% unter dem Ausgangswert. Die Änderung praepost war nicht signifikant.

Gesamtcholesterin

Das Gesamtcholesterin fiel intraoperativ (n=44) signifikant ($p < 0{,}01$) um 8% von 188 mg% auf 174 mg%, stieg postoperativ (n=44) auf 183 mg% an und lag damit 3% unter dem Ausgangswert. Auch am 1. Tag (n=23) lag der Wert um 4% mit 181 mg% unter dem Ausgangswert. Die Änderung prae- post und prae - 1. Tag waren nicht signifikant.

Freies Cholesterin

Das freie Cholesterin fiel intraoperativ (n=44) signifikant ($p < 0{,}01$) mit 44,6 mg% um 8% unter den

praeoperativen Wert (48,3 mg%). Der postoperative Wert (n=43) lag mit 45,3 mg% um 6% unter dem Ausgangswert. Das Ergebnis am 1. Tag (n=23) lag um 3% mit 46,7 mg% unter dem Ausgangswert. Die Veränderungen prae - post und prae - 1. Tag waren nicht signifikant.

Verestertes Cholesterin

Das veresterte Cholesterin sank intraoperativ (n=44) um 3% von 14o mg% auf 129 mg% signifikant ($p < 0,05$), stieg postoperativ (n=43) auf 138 mg% und lag damit nur 1% unter dem Ausgangswert. Auch das Ergebnis am 1. Tag (n=23) lag mit 135 mg% um 2% unter dem Ausgangswert. Die Veränderungen prae-post und prae - 1. Tag waren nicht signifikant.

Beta-Lipoproteide

Die Beta-Lipoproteide fielen intraoperativ (n=44) um 84 von 435 mg% auf 316 mg% signifikant ($p < 0,01$) ab. Der postoperative Wert (n=43) lag mit 325 mg% um 6% und der Wert des 1. Tages (n=23) mit 321 mg% um 7% unter dem Ausgangswert. Die Signifikanz wurde von den beiden letzten Veränderungen nicht erreicht.

Gesamtlipide

Im Vergleich zum praeoperativen Ausgangswert von 713 mg% fielen der intraoperative Wert (n=44) mit 673 mg% um 6%, der postoperative Wert (n=43) mit 666 mg% um 7% und der Wert am 1. Tag (n=23) mit 661 mg% um 1o% ab. Intra - und postoperative Veränderungen mit p o,o5 und die Differenz prae-1. Tag mit p o,o1 lagen innerhalb des geforderten Signifikanzbereiches.

ATP

Die Bestimmung des ATP wurde erst in der Untersuchungsreihe Valium-Ketanest in das Programm aufgenommen.

Gruppenvergleiche der Narkosegruppe Valium-Fentanyl

Altersgruppen

Der gesamte Patientenstamm (n=44) wurde in vier Altersgruppen unterteilt:

a) Gruppe - Patienten bis einschließlich 19 J.(n=13)
b) " - " von 2o - 39 Jahre (n=14)
c) " - " von 4o - 59 Jahre (n= 8)
d) " - " ab 6o Jahre (n= 9)

Bei allen untersuchten Parametern mit Ausnahme der unveresterten Fettsäuren waren die praeoperativen Mittelwerte der Gruppen c) und d) höher als der Gruppen a) und b).
Die absoluten Mittelwerte der UFS sind in der Gruppe a) mit o,33 mval/l deutlich höher als in der Gruppe b) mit o,22 mval/l, der Gruppe c) mit o,24mval/l und der Gruppe d) mit o,24 mval/l.
Das Verhalten der untersuchten Parameter während und nach der Operation zeigt weitgehende Übereinstimmung mit dem Verhalten des gesamten Kollektivs.
Markante Einzelabweichungen fanden wir in Gruppe a), in der die UFS mit o,33 mval/l auf o,45 mval/l um 36% einen fast doppelt so großen Anstieg verzeichnet als in den Gruppen b), c) und d). Das Gesamtcholesterin blieb in der Gruppe a) mit 161,4 mg% intra-

operativ unverändert (praeoperativer Wert 162,9 mg%)

Unterteilung in a) Gruppe männliche Patienten (n=24)
b) " weibliche " (n=2o)

Die praeoperativen Mittelwerte lagen in der Gruppe der weiblichen Patienten bei allen Parametern mit Ausnahme der Gesamtlipide geringfügig über der Gruppe der männlichen Patienten. Das Verhalten der untersuchten Parameter in beiden Gruppen während und nach der Operation zeigte weitgehende Übereinstimmung mit dem Verhalten der Gesamtgruppe.
Unterschiede ergaben sich bei den UFS und dem Gesamtcholesterin. Bei der Gruppe der männlichen Patienten ist ein signifikanter Anstieg (p o,o5) von o,24 mval/l auf o,34 mval/l zu verzeichnen, der mit 42% deutlich über dem Anstieg in der Gruppe der weiblichen Patienten (von o,28 mval/l auf o,3o mval/l, entsprechend 7%) liegt. Das Gesamtcholesterin ist in der Gruppe der männlichen Patienten (n=16) am 1. Tag mit 186 mg% gegenüber dem Ausgangswert von 182 mg% leicht erhöht, während bei der Gruppe der Frauen mit 172 mg% eine Erniedrigung um 1o% vom Ausgangswert zu registrieren ist. Für die Veränderungen des Gesamtcholesterin bezüglich des Geschlechts liegt keine Signifikanz vor.

Unterteilung nach der Operationsdauer

Gruppe a) OP-Dauer 2 Std. (n=23)

Gruppe b) OP-Dauer 2 Std. (n=21)

Die untersuchten Parameter beider Gruppen zeigten in ihrem Verhalten während und nach der Operation kaum Abweichungen vom allgemeinen Trend in der Gesamtgruppe.

Unterschiede zwischen beiden Gruppen ermittelten wir bei den Veränderungen der UFS und dem Gesamtcholesterin. Während das Gesamtcholesterin der postoperativen werte in der Gruppe b von 197 mg% auf 177 mg% um 1o% signifikant erniedrigt ist ($p < o,o1$), ist es in Gruppe a bereits von 179 mg% auf 188 mg% um 5% erhöht. Letztere Veränderung ist aber nicht signifikant. In der Tendenz gleich verhalten sich auch die Veränderungen der Werte am 1. Tag. In Gruppe b) ist das Gesamtcholesterin noch von 197 mg% auf 174 mg% erniedrigt, dagegen ist es in Gruppe a) von 179 mg% auf 195 mg% erhöht.

Ergebnisse der Narkosegruppe Valium-Ketanest

Gesamter Patientenstamm

Unveresterte Fettsäuren(UFS)

Das Ergebnis der intraoperativen Blutabnahme (n=15) ergab einen signifikanten Anstieg ($p < o,o1$) der UFS um 38% von o,21 mval/l auf o,29 mval/l. Der postoperative Wert (n=15) lag mit o,23 um 9% über dem Ausgangswert. Das Ergebnis am 1. Tag lag mit o,16 mval/l um 15% unter dem Ausgangswert. Die Änderungen praepost und prae - 1. Tag waren nicht signifikant.

Gesamtcholesterin

Das Gesamtcholesterin fiel intraoperativ (n=15) um 6% von 193 mg% auf 181 mg%, stieg postoperativ (n=15) auf 183 mg% an und lag damit 5% unter dem Ausgangswert. Auch am 1. Tag (n=11) lag der Wert um 6% mit 186 mg% unter dem Ausgangswert. Intra- und postoperative veränderungen mit p o,o1 und die Differenz prae - 1. Tag mit $p < o,o5$ lagen innerhalb des geforderten Signifikanzbereiches.

Freies Cholesterin

Das freie Cholesterin fiel intraoperativ (n=15) mit 42,8 mg% um 9% unter den praeoperativen Wert (47,1 mg%). Der postoperative Wert (n=15) lag mit 46,2 mg% um 2%

unter dem Ausgangswert. Der Wert am 1. Tag war mit 47,o mg% dem Ausgangswert identisch. Keine der Veränderungen lag innerhalb der Signifikanzgrenze.

Verestertes Cholesterin

Das veresterte Cholesterin sank intraoperativ (n=15) signifikant ($p < o,o5$) um 5% mit 138 mg% unter den praeoperativen Wert (145 mg%). Der postoperative Wert lag mit 136 mg% um 7% unter dem Ausgangswert. Auch am 1. Tag lag der Wert noch um 5% mit 138 mg% unter dem Ausgangswert. Während die Veränderung prae-post mit $p < o,o1$ signifikant ist, lag die Veränderung prae- 1.Tag weit außerhalb des Signifikanzbereiches.

Beta-Lipoproteide

Die Beta-Lipoproteide fielen intraoperativ (n=15) um 7% von 416 auf 386 mg%, der postoperative Wert (n=15) mit 384 mg% und der Wert am 1. Tag (n=11) mit 391 mg% waren um 8% niedriger als der Ausgangswert. Intra-, postoperative Veränderungen waren mit jeweils $p < o,o1$ sowie der Abfall am 1. Tag mit $p < o,o1$ innerhalb des geforderten Signifikanzbereiches.

Gesamtlipide

Im Vergleich zum praeoperativen Ausgangswert von 764 mg% fielen der intraoperative Wert (n=15) mit 732 mg% um 4%, der postoperative Wert (n=15) mit 744 mg% um 3% und der Wert am 1. Tag (n=9) mit 738 mg% um 6% ab. Es war nur die Veränderung prae - 1. Tag mit $p < 0{,}05$ signifikant.

ATP

Der Gehalt an ATP blieb mit 31,2 mg% gegenüber dem Ausgangswert von 31,3 mg% unverändert. Der postoperative Wert lag mit 3o,7 mg% 1% unter und der Wert am 1. Tag mit 32,9 mg% um 2% über dem Ausgangswert. Keine der Veränderungen lag innerhalb der Signifikanzgrenze.

Gruppenvergleich der Narkosegruppe Valium-Ketanest

Altersgruppen

Der gesamte Patientenstamm (n= 15) wurde in zwei Alter
gruppen aufgeteilt:

a) Patienten bis einschließlich 39 Jahre (n=11)

b) Patienten ab 4o Jahre (n=4)

Formell statistisch sind die absoluten praeoperativen Mittelwerte der UFS, des freien Cholesterin und der Gesamtlipide in der Gruppe b) höher als in Gruppe a). In beiden Gruppen stimmte im großen und ganzen einheitliche Verhalten wahrend und nach der Operation mit dem Verhalten der Gesamtgruppe überein. Abweichungen ergaben sich bei den Veränderungen der UFS. Der intraoperative Anstieg der UFS von o,2o mval/l auf o,28 mval/l war in der Gruppe a) mit 4o% fast doppelt so groß wie in Gruppe b), wo der Anstieg von o,25 mval/l auf o,31 mval/l nur 24% ausmachte. Beide Veränderungen waren mit $p < o,o5$ signifikant.

Postoperativ ging der intraoperative Anstieg der UFS in der Gruppe b) wieder auf den Ausgangswert zurück, während er in Gruppe a) mit o,22 geringfügig um 1% über dem Ausgangswert lag. Für die postoperativen Veränderungen ergab sich keine Signifikanz.

Die Werte der UFS lagen in Gruppe b) am 1. Tag mit o,18 mval/l um 28% unter dem Ausgangswert von o,25 mval/l. In der Gruppe a) lagen die Werte am 1. Tag dagegen nur um 11% mit o,18 mval/l unter dem Ausgangswert von o,25 mval/l. Diese Veränderungen waren nicht signifikant.

Unterteilung in a) Gruppe männlicher Patienten (n=6)
b) Gruppe weiblicher Patienten (n=6)

Die praeoperativen Mittelwerte der UFS, veresterten FS und der Gesamtlipide waren in Gruppe a) größer als in Gruppe b).
Das Verhalten der untersuchten Parameter während und nach der Operation zeigte weitgehende Übereinstimmung in der Tendenz der Veränderung mit dem Verhalten der Gesamtgruppe. Quantitative Unterschiede ergaben sich bei den UFS. Während in Gruppe a) ein Anstieg der UFS von o,25 mval/l auf o,3o mval/l um 2o% zu registrieren war, stiegen sie UFS in Gruppe b) von o,19 mval/l auf o,28 mval/l um 47% über doppelt so hoch als in Gruppe a).

Unterteilung nach Operationsdauer

Gruppe a) OP-Dauer 2 Std. (n=9)

Gruppe b) OP-Dauer 2 Std. (n=6)

In beiden Gruppen zeigten die untersuchten Para-

meter nach der Operation ein relativ einheitliches Verhalten. In Gruppe a) waren der postoperativen Wert der veresterten FS mit 264 mg% noch um 12% höher als der Ausgangswert mit 298 mg%, während in Gruppe b) der Ausgangswert von 336 mg% schon wieder erreicht wurde.

Die Werte der UFS am 1. Tag lagen mit o,17 mval/l in Gruppe a) um 15% unter dem Ausgangswer von o,26 mval/l, in Gruppe b) dagegen mit o,14 mval/l fast auf dem Ausganswert von o,15 mval/l

Vergleich der beiden Narkosekombinationen

Das Verhalten der untersuchten Parameter unter Valium-Fentanyl wurde verglichen mit den Veränderungen unter Valium-Ketanest. Im großen und ganzen verhalten sich die Parameter in beiden Kollektiven kongurent, d.h. es ist ein intraoperativer Anstieg der UFS zu registrieren während alls übrigen Parameter intraoperativ abfallen und sich postoperativ den Ausgangswerten nähern.
Die Veränderungen der Parameter im einzelnen:

Unveresterte Fettsäuren (UFS)

Der signifikante intraoperative Anstieg war unter Valium-Ketanest von o,21 mval/l auf o,29 mval/l um 38% wesentlich höher als unter Valium-Fentanyl. In der Narkosegruppe Valium-Fentanyl betrug der signifikante Anstieg von o,26 mval/l auf o,32 mval/l nur 2o%. In beiden Narkosekombinationen lagen die postoperativen Werte mit 7% bei Valium-Ketanest um 9% bei Valium-Fentanyl unter den praeoperativen Werten, und sanken am 1. Tag noch um 23% bei Valium-Ketanest und 15% bei Valium-Fentanyl ab.

Gesamtcholesterin

In beiden Gruppen um max. 8% erniedrigte Werte in absinkender Tendenz. Auffallend ist die Signifikanz

aller drei Veränderungen bei Valium-Ketanest.

Freies Cholesterin

Bei fast identischen Ausgangswerten verhalten sich die Veränderungen in beiden Gruppen völlig kongruent.

Verestertes Cholesterin

In beiden Gruppen gleichmäßig um max. 5% erniedrigte intra- postoperative sowie 1. Tag - Werte erniedrigt.

Beta-Lipoproteide

Während in der Narkosegruppe Valium-Fentanyl der postoperative Wert und der Wert am 1. Tag nur geringfügig unter dem Ausgangswert lagen, der Beta-Lipoproteidgehalt am 1. Tag unter Valium-Ketanest noch auf unter 7% des Ausgangwertes.

Gesamtlipide

Völlig gleichmäßig sanken die Werte auf 6% bei Valium-Ketanest und 1o% bei Valium-Fentanyl am 1. Tag unter die Ausgangswerte. Auffällig ist die Signifikanzzugehörigkeit alle Veränderungen unter Valium-Fentanyl, während unter Valium-Ketanest nur die Veränderung praeoperativ - 1. Tag signifikant war.

ATP

Der Gehalt an ATP konnte nicht verglichen werden, da dieser Parameter erst in der Valium-Ketanest-Serie in das Untersuchungsprogramm aufgenommen wurde.

Bestimmung der Produktmomentkorrelationen

Zusammenfassung der Ergebnisse

Rein formell statistisch ergaben sich eine Vielzahl von Korrelationen in der Gesamtgruppe und den Untergruppen. Es sollen aber nur jene signifikanten Korrelationen aufgeführt werden, die von klinischer Relevanz sind.

Patienten der Narkosegruppe Valium-Fentanyl

Für die Gruppe "Gesamter Patientenstamm" fanden wir korrelationen von Einleitungsdosis Valium, Fentanyl sowie der Gesamtdosis Fentanyl zum Körpergewicht der patienten. Weiterhin korrelierte die Gesamtdosis der Gruppe c) (4o - 59) und d) (> 6o) Fentanyl und die Einleitungsdosis Valium.

Gruppenvergleiche: In der Altergruppe a) (bis 19), besteht eine Korrelation zwischen der Einleitungsdosis Valium und Fentanyl und dem Alter der Patienten. In der Gruppe c) (4o-59) und d) (über 6o) dagegen nur zwischen der Einleitungsdosis Fentanyl und dem Alter. In der Altersgruppe b) (2o-39) bestehen zwischen allen Variablen keine Korrelationen. Im Gruppenvergleich Geschlecht konnten keine divergierenden Korrelationen festgestellt werden. Aus dem

Gruppenvergleich "Operationsdauer" geht hervor, daß in der Gruppe a) (< 2Std) die Gesamtdosis Fentanyl und die Operationsdauer korreliert, während in Gruppe b) (` 2Std.) dies nicht zutrifft.

Patienten der Narkosegruppe Valium-Ketanest

Zusammenfassung der Ergebnisse

In der Gruppe "Gesamter Patientenstamm" ermittelten wir Korrelationen von Einleitungsdosis Valium und Gesamtdosis Ketanest zum Körpergewicht der Patienten. Für die Einleitungsdosis Ketanest ergab sich keine Korrelation zum Körpergewicht der Patienten.

Gruppenvergleiche: Im Altersverleich konnte eine Korrelation zwischen Gesamtdosis Ketanest und Alter in Gruppe b) (über 4o) ermittelt werden, während in Gruppe a) (bis 4o) keine Korrelation der Variablen zum Alter besteht. Der Gruppenvergleich nach Geschlecht unterteilt brachte keine Korrelationen zwischen den Variablen. Eine Korrelation zwischen Gesamtdosis Ketanest und Operationsdauer ermittelten wir nur in Gruppe b) (⩾ 2Std) im Gruppenvergleich Operationsdauer.

Vergleich der beiden Narkosearten bezüglich der gefundenen Korrelationen

Gemeinsam in beiden Kombinationsnarkosen ist der signifikante Zusammenhang der Einleitungsdosis Valium und dem Körpergewicht der Patienten. Während die Einleitungsdosis von Fentanyl mit dem Körpergewicht korreliert, gilt dies nicht für die Einleitungsdosis von Ketanest. Dagegen korreliert die Gesamtdosis Ketanest und Fentanyl mit dem Körpergewicht.

Diskussion

Über den Einfluß von Inhalations- und Injektionsnarkosen auf den Intermediärstoffwechsel sind zahlreiche Arbeiten veröffentlicht worden. Darin standen die Veränderungen der Parameter Lactat und Pyruvat, wegen ihres Anstiegs unter hypoxischen Bedingungen im Vordergrund (STUNKAT, 1976). Wegen der engen Verknüpfung von Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel können Veränderungen der Metaboliten des Kohlenhydratstoffwechsel nicht ohne Einfluß auf die Blutlipide sein (RANDLE, 1963). Veränderte Vorstellungen über Lipogenese, Lipolyse und Regulationsmechanismen des Fettstoffwechsels, sowie die Entwicklung neuer einfacher Analysemethoden lenkten die Aufmerksamkeit auch auf die Dynamik des Fettstoffwechsels unter Narkose.

Wichtigster Parameter von Fettstoffwechseluntersuchungen ist die Bestimmung der UFS. Aufgrund ihrer hohen Umsatzrate und ihrer Stellung als Bindeglied zwischen Fettdepot und Verbrauchsorgan ist ihr Nachweis im Blut ein empfindliches Maß für die Lipolyse (EGGSTEIN et al, 1967; CARLSON, 1967). Ihre summarische, indirekte Bestimmung nach der von DUNCOMBE (1964) angegebenen Methode erlaubt eine Standartisierung. Die

selektive, quantitative Bestimmung einzelner endogen freigesetzter UFS nach dem gaschromatographischen Prinzip ist nicht erforderlich, da nach Untersuchungen von OLBERMANN et al. (1976) eine einseitige Verschiebung im Konzentrationsprofil der UFS durch das Aggressionsergebnis einer Narkose oder Operation nicht zu beobachten ist. Ein Anstieg der UFS unter Narkose, gleich welcher Art, darf aufgrund der Bestätigung einer Vielzahl von Autoren als gesichert gelten (ALLISON, 1969; COOPERMAN, 1970; CLARKE, 1970; KEHRL und KRÄMER, 1975, RUDOLPH et al., 1972; MÄKELÄINEN, 19 ; VONTIN et al 1976; STUNKAT, 1976; et al).

Dagegen kann eine Erhöhung einer oder mehrerer Lipidfraktionen in der Streuung der Normalwerte bei der Bestimmung der Gesamtlipide, die sich aus Cholesterin, Triglycerin, UFS und Phosphatiden zusammensetzen, untergehen (HENNEMANN, 1961). Die Bestimmung der Gesamtlipide hat aber als Suchtest bei klinischen Untersuchungen Bedeutung.

Unter Narkose vorgenommene Cholesterinuntersuchungen im Plasma erlauben Rückschlüsse auf den Cholesterinstoffwechsel in der Leber, die an der gesamten Cholesterinsynthese zusammen mit dem Darmtrakt und der Haut zu 97% beteiligt ist (KAHLKE, RAPP, 1967).

Neben den genannten Lipidfraktionen kommt der Bestimmung der Lipoproteide eine besondere Bedeutung zu, da sie eine wesentliche Rolle beim Transport der fettlöslichen Narkotika spielen (TESCHKE, 1971).

Nach SCHEIBE und DENNEMANN (1973) kann die aktuelle ATP-Konzentration als Indikator für die Energielage Auskunft dienen. STHAL (1976) stellte fest, daß nach Infusion einer Glucoselösung die gemessenen ATP-Werte auffallend konstant bliebe. Bei der Untersuchungsreihe über ATP im Vollblut fanden wir nach Einleitung der Valium-Kombinationsnarkose ein geringfügiges Absinken der ATP-Konzentration. Als Ursache kommen ein erhöhter Verbrauch an ATP als auch eine verminderte Bereitstellung in Frage. Nach HELLER und STOLZ (1973) ist letztere Ursache als Ausdruck einer allgemeinen Stoffwechselverminderung wahrscheinlicher. Für einen erhöhten Verbrauch sprächen die tierexperimentellen Befunde von MICHENFELDER et al. (197o).

Unterschiedliches Untersuchungsprogramm, die Auswahl des Patientenkollektivs, andere Analysemethoden setzen einem Vergleich unserer Untersuchungsergebnisse mit denen anderer Autoren enge Grenzen. RUDOLPH et al. (1972) untersuchten Blutspiegelveränderungen von 18 stoffwechselgesunden Patienten unter klassischer Neuroleptanalgesie (Droperidol

Fentanyl). die Einleitung erfolgte mit 2o-25mg Droperidol und o,5mg Fentanyl, Relaxierung ausschließlich mit Succinylcholin und kontrollierte Beatmung mit einem N_2O/O_2 -Gemisch im Verhältnis 2,5:1 l/min. Die Blutentnahmen erfolgten in Abständen von 15,3o,6o,12o und 18o min nach Einleitung der Narkose. Es wurden UFS, Gesamtlipide, Triglyceride, freies Glycerin, Gesamtcholesterin und Glucose bestimmt. Die Analysemethoden waren die gleichen wie in unserer Untersuchung. Das gleiche Untersuchungsprogramm erfolgte auch für Narkose unter Thiopental-Lachgas (n=18) und Halothan-Lachgas (n=18). Die Ausgangswerte der UFS in der Untersuchung von RUDOLPH et al (1972) lagen mit o,52 ± o,o6 mval/l um mehr als das Doppelte über denen unserer Untersuchung. Ursache ist der hohe Anteil an arterioklerotischen Patienten im Untersuchungskollektiv. Das Verhalten der Lipidfraktionen unter klassischer NLA ist gleichsinnig zu dem unter Valium-Kombinationsnarkose. Während UFS und freies Glycerin nach Narkoseeinleitung signifikant ansteigen und nach 18o min fast wieder ihren Ausgangswert erreihhen, sinken die Werte für Triglyceride, Gesamtcholesterin und Gesamtlipide leichtab, ohne sich nach 18o min wieder dem Ausgangswert zu nähern. Dieses korrespondierende Verhalten der Lipidfrak-

tionen ist auffällig, da in der Untersuchung von RUDOLPH et al. (1972) nur eine Narkose für diagnostische Zwecke ohne nachfolgende Operation durchgeführt wurde, und deshalb andere Ergebnisse zu erwarten wären.

ZYMNI und MESSMER (1977) verglichen das Verhalten des Lipidstoffwechsels, bestehend aus UFS, freiem Glycerin, Gesamtcholesterin, verestertes Cholesterin, Gesamtlipide, Betalipoproteide, Triglyceride und Phosphatide sowie die Parameter ATP und 2,3 DPG des Energiehaushalts unter Narkose von Rohypnol-Fentanyl und Rohypnol-Ketanest, die als "Ataranalgesie" bekannt wurde (s.h. Seite 23). Die Untersuchungsbedingungen und die Analysemethoden entsprachen exakt denen während unserer Untersuchung.

Wie in der Untersuchung von RUDOLPH et al. (1972) zeigen alle Lipidfraktionen zu unserer Untersuchung korrespondierendes Verhalten. Auffallend ist nur der mit 2o% geringe Anstieg der UFS unter Valium-Fentanyl-Kombinationsnarkose, während er unter Ataranalgesie 62%, bzw 4o% beträgt. Als Ursache kommt die routinierte Narkoseführung bei Valium-Fentanyl in Frage, während die Ataranalgesie erst seit 1975 in die Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde durch VONTIN eingeführt wurde.

Die Rolle des Halothans war Gegenstand vieler ausführ-

licher Untersuchungen (Übersicht bei CLAUBERG, 1976) und soll hier deshalb nur kurz gestreift werden. Die hohe Lipidlöslichkeit von Halothan führt zu seiner Anreicherung während der Narkose besonders in der Leber und im Fettgewebe, wodurch es zu Veränderungen des Intermediärstoffwechsels kommen kann (VAPAALTO et al., 1974).

KEHRL und KRAMER (1975) untersuchten die Veränderungen des Lipidstoffwechsels von 49 Patienten bei Strumaresektionen, Herniotomien, Magenresektionen und Cholezystektomien unter Intubationsnarkose mit Halothan. In der Tendenz stimmen die Ergebnisse dieser Untersuchung mit den unsrigen überein. Der beim Gruppenvergleich herniotomierten gegenüber magenresezierten Patienten gefundene signifikant erhöhte Mittelwert der UFS unter Halothan-Narkose läßt den Rückschluß zu, daß bei stoffwechselgesunden Patienten gegenüber Patienten mit Erkrankungen die den Stoffwechsel beeinflussen, die Halothan-Narkose den Blutspiegel der UFS deutlich steigern.

ALLISON (1967) fand neben einer Erhöhung des Blutzuckers eine signifikante Zunahme der UFS 5 Patienten, die sich einer Halothan-N_2O-O_2-Intubationsnarkose mit nachfolgender Operation unterziehen mußten.

Die gleiche Beobachtungen bei Blutspiegelveränderungen der UFS machte COOPERMAN (197o) unter Narkose

im halbgeschlossenen System mit einem Halothan-N_2O-O_2-Gemisch bei 47 Patienten und mit einem Cyclopropan-O_2-Gemisch bei 19 Patienten. Der nach 6o min gemessene Anstieg der UFS bei den Patienten unter Cyclopropan-Narkose war mit o,5 mval/l (von o,6 mval/l auf 1,2 mval/l) doppelt so groß wie unter Halothan-Narkose. Ursache ist nach COOPERMANN (197o) sympatikotone Stimulierung des Nervensystems unter Cylcopropan, während unter Halothannarkose eine herabgesetzte Aufnahme der UFS durch den Herzmuskel (Merrin, 1975) als ursächlich angesehen wird.

Der Anstieg der UFS nach Einleitung vor Narkosen, gleich welcher Art wird in der Literatur unterschiedlich begründet. ALLISON (1969) begründet die Zunahme der UFS dem durch das Warten auf die Operation verursachten emotionellen Stress zu. Auch COOPERMANN et al. (197o) ist der Meinung, daß eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems den Anstieg verursacht, da dieser durch eine beta-adrenerge Blockade zu verhindern ist. STREMMEL (1973) hält die Erhöhung des UFS als eine Folge stressinduzierter Katecholaminausschüttung.

Der rasche Anstieg der UFS im Blut nach Adrenalin wurde schon von DOLE (1956) und GORDON und CHERKES (1955) erkannt und von WESTERMANN (1967) in einer Übersichtsarbeit im Ablauf genau beschrieben. Danach aktiviert Adrenalin die hormonsensitive Triglyceridlipase des

Fettgewebes über das cyclische 3,5-AMP, das durch die Einwirkung von Adenylcyclase aus ATP entsteht.
Eine erhöhte Adrenalinausschüttung und damit ein Anstieg der UFS ist bei folgenden Ausnahmesituationen des Organismus bekannt:

- Operationen CARLSON, 1962; STREMMEL, 1973; u.a.)
- Verbrennungen (HELLER und STOLZ, 1973)
- Schockzustand (SOMMERKAMP, 1971; u.a.)

Eine Zunahme der Lipidmobilisation übt nach Untersuchungen von OLBERMANN et al. (1976) konzentrationsproportional einen störenden Effekt auf die periphere Glucoseverwertung aus. Dagegen wird die Lipolyse im Hungerstoffwechsel durch die leichte, periphere Glukosekonzentrationsagnahme mit simultaner Insulinkonzentrationsabnahme verursacht. CLARKE et al. (197o) verglich die Veränderungen der UFS-Konzentration im Plasma unter Narkose mit Thiopental-Lachgas mit und ohne nachfolgender Operation. In beiden Gruppen stiegen die UFS nach Einleitung der Narkose rasch an. In der Gruppe ohne nachfolgender Operation sanken die UFS jedoch wieder ab, während sie in der Gruppe mit nachfolgender Operation während dieses Zeitraums erhöht blieben. CLARKE (197o) vermutet eine Relation zwischen dem Schweregrad der Operation und der Ausschüttung von Adrenalin. Neben diesen physiologischen Gründen als Ursache für eine verstärkte Lipolyse im Stoffwechsel

unter Narkose, müssen aber auch Faktoren berücksichtigt werden, die sich aus der Methodik der Serumanalyse ergeben. Die photometrische Bestimmung der in ein organisches Lösungsmittelsystem extrahierten und in äquivalte Kupfermengen überführten UFS, kann durch die Detergenzeigenschaft der extrahierten Fettseifen über den Mitschleppeffekt der wässrigen Kupferphase verfälschen (LAURELL et al., 1967).

Als Ursache für das Absinken des Cholesterin, der Gesamtlipide und der Betalipoproteide während der Narkose sind hormonelle Einflüsse, Wirkungen verabreichten Pharmaka und ein akuter Verdünnungseffekt infolge Zufuhr von Elektrolytlösungen zu diskutieren. Aufgrund der engen wechselseitigen Beziehungen zwischen diesen Lipidfraktionen ist ihr in der Tendenz gleichsinniges Verhalten, das auch von mehreren Autoren beschrieben wurde, nicht überraschend.

GERHARD et al. (1971) untersuchten bei 42 Patienten, die sich chirurgischen Eingriffen unterziehen mußten, den Einfluß von Halothan, Thiopental und Lachgas auf die Plasmakonzentration der Gesamtlipide. Unter Halothan-Lachgas und Thiopental-Lachgas sinkt die Gesamtlipidkonzentration signifikant ab. Dieser Effekt tritt verstärkt auf bei der kombinierten Anwendung

von Thiopental und Halothan. Als Ursache wird eine Hemmung der UFS-Mobilisation und eine verminderte Produktion von Lipoproteinen unter dem Einfluß von Thiopental und Halothan diskutiert.

Unter gleichen Untersuchungsbedingungen wurden von TESCHKE et al. (1971) die Veränderungen der Cholesterinkonzentration bei 31 Patienten beiderlei Geschlechts bestimmt. Nach 3o min kommt es zu einem signifikanten Abfall des freien, veresterten und gesamten Cholesterin, der während der Operationsphase konstant erniedrigt bleibt. Neben einem vermehrten Verbrauch von Cholesterin während der Narkose für den Aufbau zahlreicher Nebennierenrindensteroide (BUDDECKE, 1972) wird eine Störung der Proteinsynthese in der Leber, die sich in der Verminderung der für den Cholesterintransport notwendigen Lipoproteine manifestiert, als Ursache angesehen

Unabhängig von den verwendeten Narkosemitteln und Adjuvantien kommt es in der Untersuchung von OLTHOFF und KUNZE (1968) von 72 Patienten unter Hexobarbital-Halothan-Lachgas-Narkose zu einem signifikanten Abfall der Serumcholesterinwerte um durchschnittlich 1o% des Ausgangswertes. Interessant ist das Ergebnis, daß die Cholesterinwerte mit und ohne Verwendung von Muskelrelaxantien ein uniformes Ver-

halten zeigen.
Die Untersuchungen von RUDOLPH et al. (1972), KEHRL und KRÄMER (1976), VONTIN et al. (1977) bestätigen alle den Abfall der Gesamtlipide, des Cholesterins und der Betalipoproteide. Zu gleichen Ergebnissen kommen auch WOLFRAM et al. die bei 9 Patienten, die sich einer Magenoperation unterziehen mußten, 2o min nach Einleitung der Narkose sowie am dritten und sechsten Tag nach der Operation die essentiellen Fettsäuren in den Cholesterinestern des Serums durch die gaschromatographische Analyse bestimmten. Die Verteilung der Fettsäuren in den Cholesterinestern bleibt dabei weitgehend konstant. Ein akuter Verdünnungseffekt infolge der Zufuhr von Elektrolytlösung ist für Wolfram et al. (1974) die wahrscheinlichste Erklärung für das Absinken der Cholesterin-, Gesamtlipid- und Betalipoproteidspiegel.
Inwieweit sich dieser "Verdünnungseffekt" für die Beurteilung von Serumanalysen verwerten läßt, wird jedoch von verschiedenen Autoren unterschiedlich beurteilt. Während OLTHOFF und KUNZE (1968) einen rein passiven Verdünnungseffekt durch die Narkoseführung, d.h. der Verzicht auf eine Infusionstherapie, ausschließlich, vermuten RUDOLPH et al. (1972), daß es trotzdem zu einem Einstrom von interstitieller Flüssigkeit durch sympathikolytisch aus gelöste Vaso-

dilatation kommen kann. Untersuchungen von FRITSCH et al. (1966) über die NLA im Tierversuch belegen diesen Effekt.

Neben hormonellen Einflüssen, dem Verdünnungseffekt sind als zusätzlicher Faktor eine Synthesehemmung in der Leber zu diskutieren, die als Ursache für das Absinken des Cholesterins, der Gesamtlipide und der Beta-Proteide in Frage kommt. Nach Untersuchungen von PICHLMTYR et al (1968) über die Leberdurchblutung beim Kaninchen unter NLA geht hervor, daß die Minderdurchblutung der Leber auch nach 24 Std. noch bis 5o% beträgt. Außerdem können die von STAHL (1975) festgestellten leberspezifischen Enzymaktivitätsänderungen unter Narkose mit Ketamine durchaus ein Hinweis auf eine vorübergehende Leberfunktionsstörung sein. Dagegen spricht aber die quantitativ niedrige Halbwertzeit des Cholesterins das von WEIZEL (197o) mit 1,o-1,5 g täglich angegeben wird. Die Ergebnisse unserer Untersuchungen stimmten mit denen in der Literatur angegebenen Veränderungen für Cholesterin, Gesamtlipide und Betalipoproteide überein, und ergaben darüber hinaus keine neuen Gesichtspunkte. Für Fettstoffwechseluntersuchungen erscheinen uns nur die Veränderungen der UFS als genügend aussagekräftig.

Zusammenfassung

An 44 Patienten unter Valium-Fentanyl-Kombinationsnarkose und an 15 Patienten unter Valium-Ketanest-Kombinationsnarkose, die sich operativen Eingriffen im Zahn-, Mund- und Kieferbereich unterziehen mußten, wurden die Veränderungen der UFS, des freien und gesamten Cholesterin, der Gesamtlipide, der Beta- Lipoproteide und des ATP gemessen.

Für die UFS fanden wir einen signifikanten Anstieg 3o min nach Einleitung der Narkosen, der unter Valium-Ketanest doppelt so groß ist als unter Valium-Fentanyl. Als Ursache sind pharmakologische, hormonelle und physiologische Faktoren zu diskutieren, die als stressogene Reize zu einer Gesamtumschaltung des Organismus führen. Gleiche Ursachen dürfen auch für den nicht signifikanten Anstieg von ATP gelten.

Die Konzentrationen im Blut für freies Cholesterin, Gesamtlipide sowie der Beta-Lipoproteide sinken dagegen signifikant geringfügig ab und bleiben auch noch am ersten postoperativen Tag erniedrigt. Wahrscheinlich kommt es zu einem hormonell bedingten Einstrom intertitieller Flüssigkeit in Blutbahn zu einer Verdünnung des Plasmas.

Die bei allen Patienten gemessenen Veränderungen der Serumlipide liegen innerhalb der üblicherweise auf-

tretenden Schwankungen der Einzelwerte von Tag zu Tag und haben nur eine geringe klinische Bedeutung.

Tabelle 3
Valium – Ketanest
Gesamtgruppe

		prae	intra	post	1.Tag
UFS	x	o,21	o,29	o,23	o,16
	Sx	o,14	o,12	o,1o	o,o7
	p		o,o136	o,6379	o,8449
	n	15	15	15	9
verest. FS		313,4o	286,93	292,4o	284,91
	Sx	82,79	8o,44	1oo,39	75,48
	p		o,o492	o,2876	o,321o
	n	15	15	15	11
Gesamtchol.		192,73	18o,67	182,73	185,55
	Sx	42,84	43,56	37,79	43,24
	p		o,oooo	o,oo11	o,oo53
	n	15	15	15	11
Fr. Chol.		47,o9	42,79	46,17	46,98
	Sx	9.6o	12,85	11,21	14,79
	p		o,1o88	o,63o1	o,9o6
	n	15	15	15	11
verest.Chol.		145,67	137,87	136,oo	138,55
	Sx	36,86	35,14	29,4o	32,92
	p		o,o167	o,oo93	o,6o56
	n	15	15	15	11
ß-Lipoprot.		415,93	386,oo	383,67	391,27
	Sx	143,17	137,12	144,88	144,36
	p		o.oooo	o,oooo	o,o152
	n	15	15	15	11
Gesamtlipide		764,2o	732,2o	743,87	737,55
	Sx	157,43	168,56	175,16	178,15
	p		o,1694	o,1834	o,oo48
	n	15	15	15	11
ATP	x	31,33	31,22	3o,69	32,9o
	Sx	4,o5	5,41	7,16	4,43
	p		o,9262	o,7172	o,3756
	n	15	15	15	9

Tabelle 4
Valium – Fentanyl
Gesamtgruppe

		prae	intra	post	1.Tag
UFS	x	0,26	0,32	0,24	0,19
	Sx	0,11	0,18	0,11	0,10
	p		0,0195	0,4159	0,0114
	n	27	27	27	19
verest. FS		275,18	271,32	288,23	275,04
	Sx	94,71	77,98	78,07	79,01
	p		0,6590	0,1256	0,6027
	n	44	44	43	23
Gesamtchol.		188,07	173,77	182,81	181,48
	Sx	40,90	34,50	35,03	38,44
	p		0,000	0,3405	0,3731
	n	44	44	43	23
Fr. Chol.		48,25	44,56	45,44	46,71
	Sx	15,59	13,66	14,10	19,41
	p		0,0025	0,0752	0,6063
	n	44	44	43	23
verest.Chol		139,86	129,27	137,47	135,13
	Sx	34,44	27,16	28,48	30,34
	p		0,0051	0,6358	0,4512
	n	44	44	43	23
ß-Lipoprot.		345,32	316,27	325,35	321,52
	Sx	111,86	92,50	103,29	104,79
	p		0,000	0,0874	0,5843
	n	44	44	43	23
Gesamtlipide		713,34	673,43	666,26	661,91
	Sx	164,28	154,83	135,55	123,36
	p		0,0399	0,0307	0,0071
	n	44	44	43	23

Tabelle 5
Valium - Fentanyl
Alter: Gruppe o - 19 Jahre

		prae	intra	post	1.Tag
UFS	x	o,33	o,45	o,3o	o,25
	Sx	o,o9	o,26	o,12	o,13
	p		o,1138	o,5355	o,o499
	n	8	8	8	5
verest. FS		233,23	231,oo	238,48	242,83
	Sx	75,87	71,39	65,86	75,86
	p		o,8493	o,767o	o,2565
	n	13	13	13	6
Gesamtchol.		162,85	161,38	169,85	186,5o
	Sx	41,32	27,o3	33,19	3o,47
	p		o,8578	o,4793	o,9674
	n	13	13	13	6
Fr. Chol.		38,63	36,9o	39,5o	46,oo
	Sx	12,93	1o,11	1o,29	21,63
	p		o,4755	o,7829	o,9818
	n	13	13	13	6
verest.Chol		124,38	124,54	13o,62	14o,33
	Sx	31,85	23,67	27,25	27,1o
	p		o,9828	o,4o38	o,9825
	n	13	13	13	6
ß-Lipoprot.		276,92	257,o8	268,54	267,83
	Sx	1o3,78	69,32	71,86	12o,65
	p		o,1556	o,6937	o,4751
	n	13	13	13	6
Gesamtlipide		621,77	6o1,o8	573,o8	6o1,33
	Sx	147,41	136,93	1o6,84	96,63
	p		o,58o9	o,1924	o,245
	n	13	13	13	6

Tabelle 6

Valium – Fentanyl

Alter: Gruppe 2o – 39 Jahre

		prae	intra	post	1.Tag
UFS	x	o,22	o,24	o,18	o,16
	Sx	o,11	o,1o	o,1o	o,1o
	p		o,5338	o,4386	o,1996
	n	1o	1o	1o	1o
verest. FS		251,29	254,5o	273,29	267,oo
	Sx	6o,32	45,66	44,72	64,oo
	p		o,8465	o,2188	o,3643
	n	14	14	14	13
Gesamtchol.		184,64	163,36	168,29	172,23
	Sx	32,88	32,28	31,o5	36,24
	p		o,oooo	o,oooo	o,2119
	n	14	14	14	13
Fr. Chol.		44,31	42,14	39,94	42,11
	Sx	12,55	12,83	13,81	16,37
	p		o,2669	o,o246	o,2249
	n	14	14	14	13
verest.Chol		14o,36	121,21	128,36	131,oo
	Sx	32,43	26,61	28,39	3o,99
	p		o,oooo	o,oo44	o,3256
	n	14	14	14	13
ß-Lipoprot.		33o,71	3o5,64	3o4,14	325,62
	Sx	52,73	57,13	55,72	99,53
	p		o,o3o8	o,o1o8	o,8697
	n	14	14	14	13
Gesamtlipide		689,71	663,71	622,71	643,23
	Sx	138,61	168,46	113,57	89,29
	p		o,53o4	o,o455	o,2613
	n	14	14	14	13

Tabelle 7

Valium - Fentanyl

Alter: Gruppe 6o Jahre

		prae	intra	post	1.Tag
UFS	x	o,24	o,33	o,21	o,1o
	Sx	o,15	o,15	o,o7	
	p		o,1446	o,7195	
	n	4	4		
verest. FS		318,67	3o1,22	357,89	352,oo
	Sx	9o,16	58,7o	35,81	
	p		o,4724	o,1994	
	n	9	9	9	
Gesamtchol.		2o8,78	185,oo	2o1,89	225,oo
	Sx	33,85	35,19	25,2o	
	p		o,ooo	o,5153	
	n	9	9	9	
Fr. Chol.		58,29	47,77	53,2o	65.oo
	Sx	11,63	1o,98	8,57	
	p		o,oooo	o,o448	
	n	9	9	9	
verest.Chol		15o,44	137,33	148,67	16o,oo
	Sx	24,88	27,5o	2o,o4	
	p		o,o799	o,8426	
	n	9	9	9	
ß-Lipoprot.		4o1.67	358,89	381.oo	348.oo
	Sx	127.18	114,o8	135,75	
	p		o,oooo	o,2824	
	n	9	9	9	

Tabelle 11

Valium – Fentanyl

Alter: Gruppe 4o – 59 Jahre

		prae	intra	post	1.Tag
UFS	x	o,24	o,27	o,27	o,21
	Sx	o,o3	o,o5	o,o6	o,o6
	p		o,2457	o,2699	o,2744
	n	5	5	5	3
verest.FS		336,25	332,63	321,oo	348,67
	Sx	134,46	1o8,54	116,33	122,79
	p		o,886o	o,75o2	o,2997
	n	8	8	7	3
Gesamtchol.		211,75	199,5o	211,43	197,oo
	Sx	4o,45	35,89	33,o4	64,12
	p		o,33o5	o,7816	o,8845
	n	8	8	7	3
Fr. Chol.		59,48	57,63	57,51	62,oo
	Sx	16.83	14.o8	16.15	26.61
	p		o,46o3	o,7548	o,4261
	n	8	8	7	3
verest.Chol		152,25	142,oo	154,oo	134,33
	Sx	46,o4	3o,85	33,3o	44,96
	p		o,4194	o,652o	o,9712
	n	8	8	7	3
ß-Lipoprot		418.63	383,13	4o1,71	4o2,33
	Sx	124,16	95,99	116,47	77,42
	p		o,o384	o,7455	o,9696
	n	8	8	7	3
Gesamtlipide		822,13	754,5o	768,86	798,oo
	Sx	157,18	1o3,63	85,7o	188,55
	p		o,1191	o,51o2	o,1988
	n	8	8	7	3

Tabelle 12

Valium – Fentanyl

Operationsdauer 1

		prae	intra	post	1.Tag
UFS	x	o,29	o,39	o,28	o,23
	Sx	o,13	o,23	o,1o	o,11
	p		o,o6o7	o,7215	o,1153
	n	13	13	13	7
verest. FS		264,43	269,17	295,96	272,75
	Sx	73,45	67,19	61,22	55,15
	p		o,6853	o,o531	o,4438
	n	23	23	23	8
Gesamtchol.		179,48	171,96	188,26	195,38
	Sx	42,33	34,34	39,13	34,1o
	p		o,1575	o,1392	o,6o78
	n	23	23	23	8
Fr. Chol.		46,13	43,58	46,72	53.1o
	Sx	13,34	1o,35	1o,38	
	p		o,15o8	o,7714	o,4231
	n	23	23	23	8
verest.Chol		133,3o	128,39	141,61	142,oo
	Sx	33,21	28,78	32,12	27,54
	p		o,3129	o,o761	o,964o
	n	23	23	23	8
ß-Lipoprot.		347,52	314,96	337,o4	339,88
	Sx	121,4o	1o1,72	117,13	142,o7
	p		0,oooo	o,4312	o,5191
	n	23	23	23	8
Gesamtlipide		694,48	663,91	677,22	672,38
	Sx	182,2o	162,oo	141,89	112,31
	p		o,2o38	o,5698	o,o822
	n	23	23	23	8

Tabelle 13
Valium – Fentanyl
Operationsdauer 2

		prae	intra	post	1.Tag
UFS	x	o,22	o,26	o,2o	o,16
	Sx	o,o8	o,1o	o,1o	o,1o
	p		o,19o9	o,42o3	o,o518
	n	14	14	14	12
verest. FS		286,95	273,67	279,35	276,27
	Sx	114,34	89,99	94,76	91,o2
	p		o,3226	o,85o1	o,8489
	n	21	21	2o	15
Gesamtchol.		197,48	121,29	176,55	174,o7
	Sx	38,o6	68,74	29,36	39,63
	p		o,oooo	o,oooo	o,1836
	n	21	21	2o	15
Fr. Chol.		5o,56	45,62	43,98	43,31
	Sx	17,78	16,77	17,62	21,5o
	p		o,oo36	o,oooo	o,o256
	n	21	21	2o	15
verest.Chol		147,o5	13o,24	132,7o	131,47
	Sx	35,11	25,94	23,53	32,o3
	p		o,o35	o,oo65	o,4oo1
	n	21	21	2o	15
ß-Lipoprot.		342,9o	317,71	311,9o	311,73
	Sx	1o3,34	83,73	85,69	82,88
	p		o,oo86	o,o679	1,oooo
	n	21	21	2o	15
Gesamtlipide		734,oo	683,86	653,65	656,33
	Sx	143,71	149,84	13o,35	132,34
	p		o,1161	o,oo17	o,o556
	n	21	21	2o	15

Tabelle 14
Valium - Ketanest
Altersgruppe: o - 39 Jahre

		prae	intra	post	1.Tag
UFS	x	o,2o	o,28	o,22	o,15
	Sx	o,12	o,o9	o,1o	o,o8
	p		o,o597	o,65o7	o,6127
	n	11	11	11	6
verest. FS		321,27	284,45	279,45	273,43
	Sx	81,95	81,46	1o6,88	9o.65
	p		o,o41o	o,o883	o,1oo1
	n	11	11	11	7
Gesamtchol.		193,o9	183,73	183,27	192,86
	Sx	49,63	5o,5o	43,51	52,79
	p		o,o23o	o,o254	o,2o21
	n	11	11	11	7
Fr. Chol.		46,24	42,86	46,1o	47,7o
	Sx	1o,15	14,7o	12,14	16,58
	p		o,3o36	o,9454	o,4598
	n	11	11	11	7
verest.Chol.		146,82	14o,91	136,49	145,14
	Sx	43,13	39,95	32,84	38,14
	p		o,2749	o,o425	o,1462
	n	11	11	11	7
ß-Lipoprot.		422.27	391,82	39o,55	4o9,29
	Sx	162,46	157,15	166,31	175,19
	p		o,ooo	o,ooo	o,1575
	n	11	11	11	7
Gesamtlipide		747,73	726,oo	734,55	726,14
	Sx	169,4o	171,8o	189,36	194,59
	p		o,2417	o,4136	o,o296
	n	11	11	11	7
ATP	x	31,85	31,3o	3o,15	32,33
	Sx	3,87	5,44	7,57	5,28
	p		o,7oo9	o,4354	o,6676
	n	11	11	11	7

Tabelle 15
Valium – Ketanest
Altersgruppe > 4o Jahre

		prae	intra	post	1.Tag
UFS	x	o,25	o,31	o,25	o,18
	Sx	o,2o	o,2o	o,13	o,o3
	p		o,o242	o,92o8	o,6684
	n	4	4	4	3
verest. FS		291,75	293,75	328,oo	3o9,oo
	Sx	93,5o	89,4o	81,57	41,4o
	p		o,6241	o,14o8	o,8129
	n	4	4	4	4
Gesamtchol.		191,75	172,29	181,25	172,75
	Sx	18.8o	15. oo	18,68	17,73
	p		o,o524	o,o828	o,oo48
	n	4	4	4	4
Fr. Chol.		49,3o	42,6o	46,38	45,73
	Sx	8.77	7,o8	9,72	13,28
	p		o,2o1o	o,5539	o,5638
	n	4	4	4	4
verest.Chol.		142,5o	129,5o	134,75	127,oo
	Sx	11,oo	17,79	2o,89	17,11
	p		o,116o	o,3o73	o,o422
	n	4	4	4	4
ß-Lipoprot.		398,5o	37o,oo	364,75	359,75
	Sx	84,37	7o,4o	71,4o	77,44
	p		o,2343	o,o16o	o,oo43
	n	4	4	4	4
Gesamtlipide		8o9,5o	749,25	769,5o	757,5o
	Sx	127,59	183,53	149,85	17o,95
	p		o,4715	o,3526	o,2276
	n	4	4	4	4
ATP	x	29,93	31,oo	32,15	32,83
	Sx	4,81	6,15	6,68	2,94
	p		o,7156	o,5342	o,5o91
	n	4	4	4	3

Tabelle 16
Valium - Ketanest
Geschlecht: weiblich

		prae	intra	post	1.Tag
UFS	x	o,19	o,28	o,19	o,13
	Sx	o,14	o,o9	o,1o	o,o3
	p		o,o656	o,9138	1,oooo
	n	9	9	9	4
verest. FS		3o3,33	274,56	28o,22	285,4o
	Sx	83.96	8o,33	1o8,55	1oo,9o
	p		o,15o7	o,3673	o,6582
	n	9	9	9	5
Gesamtchol.		195,44	182,78	184,78	193,2o
	Sx	41,88	43,43	34,76	42,82
	p		o,o151	o,o5o4	o,1196
	n	9	9	9	5
Fr. Chol.		48,66	42,61	46,22	47,26
	Sx	6,74	1o,41	8,46	12,8o
	p		o,1348	o,34o8	o,6833
	n	9	9	9	5
verest.Chol.		146,78	14o,11	137,67	146,oo
	Sx	38,73	36,26	28,1o	32,95
	p		o,2784	o,1162	o,16o4
	n	9	9	9	5
ß-Lipoprot.		425,22	394,44	389,67	398,6o
	Sx	141,o9	139,oo	149,o8	155,67
	p		o,oo74	o,ooo	o,o356
	n	9	9	9	5
Gesamtlipide		716,89	7o9,56	7o4,oo	673,6o
	Sx	138,89	155,38	169,24	17o,63
	p		o,6867	o,5o85	o,oo99
	n	9	9	9	5
ATP	x	31,74	3o,56	32,19	32,53
	Sx	2,7o	4,78	5,45	6,35
	p		o,5152	o,8o89	o,7682
	n	9	9	9	3

Tabelle 17
Valium - Ketanest
Geschlecht: männlich

		prae	intra	post	1.Tag
UFS	x	o,25	o,3o	o,29	o,18
	Sx	o,15	o,16	o,o8	o,o9
	p		o,1277	o,3243	o,8161
	n	6	6	6	5
verest.FS		328,5o	3o5,5o	31o,67	284,5o
	Sx	86,35	84,28	93,27	57,o1
	p		o,2183	o,6168	o,3743
	n	6	6	6	6
Gesamtchol.		188,67	177,5o	179,67	179,17
	Sx	47,96	47,69	45,24	46,52
	p		o,o745	o,o161	o,o591
	n	6	6	6	6
Fr. Chol.		44.65	43,o7	46,16	46,75
	Sx	13,17	16,99	15,4o	17,51
	p		o,624o	o,5994	o,486o
	n	6	6	6	6
verest.Chol.		144.oo	134,5o	133.5o	132,33
	Sx	37,4o	36.5o	33,76	33,44
	p		o,1698	o,o9o6	o,o655
	n	6	6	6	6
ß-Lipoprot.		4o2,oo	373,33	374,67	385,17
	Sx	158,6o	146,33	151,82	148,97
	p		o,o813	o,oo39	o,2727
	n	6	6	6	6
Gesamtlipide		835,17	766,17	8o3,67	79o,83
	Sx	168,7o	196,53	181,45	18o,79
	p		o,2o3o	o,2558	o,1711
	n	6	6	6	6

Tabelle 18

Valium – Ketanest

Gruppe: Operationsdauer 1 Std.

		prae	intra	post	1.Tag
UFS	x	o,26	o,33	o,27	o,17
	Sx	o,15	o,13	o,11	o,o9
	p		o,1254	o,798o	o,51o1
	n	9	9	9	5
verest. FS		298,44	265,78	263,89	262,71
	Sx	79,o3	79,o9	96,52	77,26
	p		o,1391	o,2659	o,62o7
	n	9	9	9	7
Gesamtchol.		18o,89	172,33	173,22	174,86
	Sx	44,64	46,65	37,55	42,67
	p		o,o515	o,1266	o,o346
	n	9	9	9	7
Fr. Chol.		42,92	39,12	43,oo	39,94
	Sx	7,91	12,o6	9,92	11,21
	p		o,2823	o,9724	o,6154
	n	9	9	9	7
verest.Chol.		138,oo	133,22	129,33	135,oo
	Sx	41,16	37,7o	28,93	32,56
	p		o,348o	o,1542	o,1o66
	n	9	9	9	7
ß-Lipoprot.		368,78	349,67	335,78	34o,71
	Sx	146,86	146,18	14o,39	143,72
	p		o,o912	o,ooo	o,1156
	n	9	9	9	7
Gesamtlipide		72o,78	714,89	714,67	678,86
	Sx	118,78	174,35	167,75	155,13
	p		o,8369	o,7789	o,o524
	n	9	9	9	7
ATP	x	3o,47	29,91	3o,oo	31,43
	Sx	3,61	4,48	8,92	5,o5
	p		o,7247	o,8647	o,3oo8
	n	9	9	9	6

Tabelle 19

Valium- Ketanest

Gruppe: Operationsdauer 2 Std.

		prae	intra	post	1.Tag
UFS	x	o,15	o,22	o,16	o,14
	Sx	o,o9	o,o7	o,5	o,3
	p		o,o294	o,6947	o,594o
	n	6	6	6	4
verest. FS		335,83	318,67	336,67	323,75
	Sx	9o,5o	78,o7	96,93	62,4o
	p		o,1134	o,9599	o,3558
	n	6	6	6	4
Gesamtchol.		21o,5o	193,17	197,oo	2o4,25
	Sx	36,33	38,96	36,54	43,o8
	p		o,o218	o,oo21	o,2254
	n	6	6	6	4
Fr. Chol.		53,25	48,3o	5o,93	59,3o
	Sx	8,99	12,99	12,19	12,67
	p		o,2843	o,5o2o	o,6831
	n	6	6	6	4
verest.Chol.		157,17	144,83	146,oo	144,75
	Sx	28,56	32,98	29,69	35,79
	p		o,15o9	o,o385	o,o876
	n	6	6	6	4
ß-Lipoprot.		486,67	44o,5o	455,5o	479,75
	Sx	113,47	111,87	13o,o6	1o8,4o
	p		o,oo39	o,o338	o,o453
	n	6	6	6	4
Gesamtlipide		829,33	758,17	787,67	84o,25
	Sx	195,81	171,96	192,46	188,57
	p		o,o8o6	o,o497	o,16o7
	n	6	6	6	4
ATP	x	32,63	33,18	31,72	34,63
	Sx	4,65	6,49	3,77	2,14
	p		o,8o38	o,6841	o,98o2
	n	6	6	6	3

LITERATURVERZEICHNIS

1. Ahnefeld, F.W., R. Frey:
Untersuchungen über den Plasma-Katecholaminspiegel nach Operationen und Traumen. Der Anaestesist 14. Band, Heft 4 (1964)

2. Allison, S.P., P.J. Tomblin, M.J. Chamberlain:
Some effets of anaesthesia and surgery on carbohydrate and fat metabolism. Brit.J.Anaesth. 41, 588 - 593 (1969)

3. Aldrete, J.A., W. Daniel: Evalution of premedicants as protective agents against convulsiv (LD_{50}) doses of local anaesthetic agents in rats Anaesth. Anal. Cleve 5o: 127 - 13o (197o)

4. Beerhalter h., A. Seifen, E. Beerhalter:
Methoden der NLA in der HNO-Heilkunde unter spezieller Berücksihtigung der Valium-Kombinations-Narkose.
Der Anaestesist 18. Band, Heft 11, 361 - 364 (1969)

5. Beerhalter H., H. Blaise:
EKG-Veränderungen bei NLA unter Valium-Kombinations-Narkose.
Saarländ. Ärzteblatt 5, 267, (1969)

6. Boger W.P., F.J. Tornetta:
Neuroleptanalgesie und Leberfunktion
in Anaestesiologie und Wiederbelebung
Springer - Berlin, Band 9, 113-13o(1966)

7. Brech, W.J., E.S. Gordon:
Die physiologische Rolle des Fettgewebes. Klin. Wschr. 45, 9o5-917 (1967)

8. Brockmüller, K.D., Niederdellmann, H.:
Die Analgosiedierung in der zahnärztlichen Chirurgie.
Dtsch. zahnärztl. Z. 27, 164 (1972)

9. Boehringer Mannheim GmbH: Biochemica, 1.Aufl.,

1o. Böhle, E.H. Ditschuneit, F. Helani, J. Beyer, K. Schöfling, E.F. Pfeifer:
Über die Regulation der unveresterten Fettsäuren.
Dtsch. med. Wschr. 91, 1o83 -1o9o(1966)

11. Broemser O., E. Ranke:
Physikalische Kreislaufmessungen über den Einfluß von Diazepam
Inaug. Diss. Med. Fak. Univ. Saarl.(1973)

12. Biebuyck, J.F., P. Lund, H.A. Krebs:
The effects of Halothane on glycolyses and biosynthetic prosesses of isolated perfused rat liver.
Biochem. J. 128 (1972) 711 - 72o

13. Buddecke, E. : Grundriss der Biochemie
De Gruyter, Berlin (1971)

14. Catchlove, R.F., H. Kafer:
The effects of diazepam on respiration in patients with pbstructive pulmonary disease.
Anesthesiology 34, 14 (1971)

15. Carr, Y.J., J.J. Brekter
Clin. Chem. J. 359 (1956)

16. Carlson, L.A. :Regulation and consequences of the mobilisation of lipids from adipose tissue. In: Klein, E. (Hrsg.): Die Pathogenese des Diabetes mellitus. Die denokrine Regulation des Fettstoffwechsels.
S. 182 - 187.
Springer, Berlin-Heidelber- New-York 1967

17. Carlson, L.A., P. Örö:
Studies on the relationship between the concentration of plasma free fatty acids and glycerol in vivo.
Metabolism 12, 132 - 142 (1963)

18. Clarke, R.S.: Anaesthesia and Carbohydrate Metabolism Brit. J. Anaesth. 45, 252 (1973)

19. Clauberg G. : Untersuchungen über den Einfluß von Inhalationsnarkose und Operation auf die Leberfunktion unter besonderer Berücksichtigung des Halothans.
Der Anaesthesist 19.Bd.Heft 1o(197o)

2o. Cooperman, 1.H.: Plasma free fatty acid levels during general anaesthesia and operation in man. Brit.J. Anaesth. 42, 131 - 135 (1970)

21. Chen, G., C. Enser, D. Russel, B. Bohner
The pharmakology of 1- (1-phencyclohexyl) piperidine-HCL
J.Pharmacol. Exp. Ther. 152, 332 (1966)

22. De Castro, J.: Ataranalgesia with Ro 5-4200, pancouronium and fentanyl or ketamine.
Procceedings of the 5th World Congress of Anaesthesiology, Kyoto 184 (1972)

23. De Castro, J.;Mundeleer P.:
Die Neuroleptanalgesie; Auswahl der Präparate, Bedeutung der Analgesie und der Neurolepsie
Der Anaesthesist, Bd. 11 Heft 1, 1o - 17 (1959)

24. Du Cailar, J. Gestin, Y. Galibert, A.M. (1966)
Utilisation du diazepam (Valium) comme agnet narcotique d'induction au cours de narcoataranalgesie
Ann. anesth. franc 7, 2o3

25. Dole, V.P.: A relation between nonesterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose.
J. clin. Invest. 35, 15o-154(1956)

26. Domino, E.F., Chodoff P., Corssen A.:
Pharmacological effects of CI-581; a new dissociative anesthesia
Mon. Clin. Pharmacol Ther. 6, 279 - 291 (1961)

27. Doemicke, A.: Vergleichende Serumcholinesteraseaktivitätsbestimmungen nach Barbituratnarkose und Neuroleptanalgesie.
In: Die Neuroleptanalgesie(Hrsg.: Henschel) Springer, Berlin-Heidelberg-New-York

28. Documenta Geigy: Wissenschaftliche Tabellen, 7. Aufl.
J.R. Geigy AG, Basel 1968

29. Dundee, J.W., S. Brown: Clincal studies of induction agents, XXV: Diazepam
Brit. J. Anaesth., 4o, 1o8, (1968)

30. Dundee, J.W., W.H.K. Haslett: The Benzodiazepines Brit. J. Anaesth., 42, 217 (1970)

31. Duncombe, W.G.: The colorimetric micro determination of non-esterified fatty acid in plasma clin. chim. Acta 9, 122 - 125 (1964)

32. Dennemann, H.: Z. ges. exp. Med. 134, 335 (1961)

33. Dennemann, H.: Enzymatische Bestimmung von Adenosintriphosphat im Vollblut. Z. ges. exp. Med. 134, 335 - 340(1961)

34. Eggstein, M., F.H. Kreutz: Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe. Klin. Wschr. 44, 262 - 267 (1966)

35. Eggstein, M., W. Knodel, H. Kremer, P. Baetzner: Substrat- und Metabolitverschiebungen im Blut nach Adrenalin und Beta-Rezeptorenblockern. Klin. Wschr. 45, 943 - 950 (1967)

36. Eggstein, M.: Bestimmung und Bedeutung der Neutralfette, Fettsäuren und Fettmetaboliten des Blutes. Dtsch.med. J. 19, 12 - 14 (1968a)

37. Etschenburg, E.: Anaestesie mit Droperidol und Fentanyl Arzneim. Forsch. 23. Beiheft Editio Cantor KG, Aulendorf (1973)

38. Eckenhoff, J.E., S. K. Oeck:
The effects of narcotics and antagonists upon respiration and circulation in man.
Clin. Pharmacol. Ther.1(1960) 483 - 524

39. Ferrari, H.A.: Neuroleptanalgesie:Pharmacology and clincal experiences with Droperidol and Fentanyl Sth. med. H. (Bgham, Alu) 59, 815 (1966)

40. Fried, R., Hoeflmyr: Vereinfachte Methode zur Bestimmung der veresterten Fettsäuren im Serum Klin. Wschr. 41, 727 - 732 (1963)

41. Fredrickson, D.S., R.I. Levy, R.S. Lees:
Fat transport in Lipoproteins - an integrated approach to mechanismus and disorders. New Engl. J. Med. 276 (1967), 148

42. Fritsch, R., A.I. Van Zuylen:
Neuroleptanalgesie Typ II und ihr Einfluß auf Nierenfunktion und Blutzusammensetzung Tierärztl. Wschr. 79 (1966), 150

43. Fritsche, P.: Die Valium-Kombinationsnarkose im Kindesalter
Anaesth. Inf., April 1976

44. Freye, E.: Die Anwendung hoher Dosen von Fentanyl und Naloxone in der Anaesthesie
Der Anaesthesist 24, 145 - 15o (1975)

45. Gemperle, M.: Einfluß der NLA auf das kardio-vaskuläre System.
Anaesthesiogie und Wiederbelebung 18, 117 (1964)

46. Gerhard, W.R.Teschke, H.P., Hey, H. Oehmig:
Einfluß von Halothan, Thiopental und Lachgas auf die Plasmakonzentration der Gesamtlipide.
Z. prakt. Anaesth. 6, 749 - 753 (1971)

47. Glomset, J.A.: The plasma lecithin: cholesterol acyltransferase reaction.
J. Lipid Res. 9 (1968), 155

48. Gordan, R.S., A. Cherkes:
Unesterified fatty acid in human blood plasma.
J. Chim. Invest. 35, 2o6 - 212, (1956)

49. Gurman, G.: Diazepam: un nouvel agent dìnduction dans lànesthesie general.
In:Advances in Anaesthesiology and Resuscitation, Proceedings of the 3th European Congress of Anaesthesiology im Prague 197o

5o. Henschel, W.F.: Die Neuroleptanalgesie, Klinik und Fortschritte.
Schattauer, Stuttgart (1963)

51. Havel, R.J., L.A. Carlson:
Comperative turnover rates of free fatty acids and glycerol in blood of dogs under various conditions
Life Sciences (U.S.A.) 2, 651 - 658 (1963)

52. Henneman, P.H., J.P. Bunter:
Effect general anaesthesia on peripherial blood levels of carbohydrate and fat metabolites and serum inorganic phosphorus.
J. Pharm. ex Ther. 133 (1961) 253

53. Heller, W., Chr. Stolz:
Untersuchungen des Fettstoffwechsels bei schweren Verbrennungen unter dem Einfluß einer proteinaseninhibitorischen und vasoaktiven Therapie.
Bücherei des Pädiaters, Heft 70, 19-22, Ferdinand Enke, Stuttgart1973

54. Heller, W. Chr. Stolz:
Stoffwechseluntersuchungen unter Ketamine In: Ketamine, (Hrsg.: Gemperle) Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Springer, Berlin-Heidelberg-New-York (1973)

55. Henschel, W.F.: Die Neuroleptanalgesie
Anaesthesiology and Resuscitation
Springer, Berlin-Heidelberg-New-York (1966)

56. Jansen, P.: Zur Frage des Abbaus und der Ausscheidung der Bei der NLA zur Anwendung kommenden Pharmaka In (Hrsg. Henschel): Die NLA; Bericht über das II. Bremer NLA-Symposium 1964 Anaesthesie und Wiederbelebung

57. Katz, J. Finestone S.G., T. Pappas: Circulatory response to tilting after intravenous Diazepam in volunteers. Anesth. Analg. Curr. Res. 46, 243 - 246 (1967)

58. Krebs, R.: Die Pharmakologie von Dehydrobenzperidol und Fentanyl. In (Hrsg.: Rügheimer): Die NLA, Bilanz einer Methode, NLA-Workshop Bad Reichenhall

59. Kugler, J., A. Dönike, M. Laub.: Metabolisch-toxisch verursachte amnestische Episoden. Münch. med. Wschr. 117 Nr. 40 (1975) 1585 - 1592

60. Krämer, J.: Veränderungen des Lipidstoffwechsels bei Strumaresektionen unter Allgemeinanaesthesie mit Halothan Inaug. Diss. Med. Fak. Univ. Tübingen (1975)

61. Kuschinsky, G., H. Lüllmann: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie Thieme, Stuttgart (1975)

62. Kreuscher, H., H. Gauch:
Kreislaufanalytische Untersuchhungen bei Anwendung von Ketamin beim Menschen.
In (Hrsg.: Kreuscher): Anaesthesie und Wiederbelebung, Bd. 4o, 52 -57, Ketamine, Springer, Berlin-Heidelberg-New-York (1969)

63. Kreuscher, H, H. Bauch:
Die Wirkung des Phencyclidinderivates Ketamin (CI-581) auf das cardiovaskuläre System des Menschen
Der Anaesthesist 16, 229 - 233 (1967)

64. Lavin, P., H.n. Herden
Anaesthesie-Fibel
Thieme, Stuttgart (1973)

65. Lavin P.: Methodische Varianten der NLA
In (Hersg.: Rügheimer) Die NLA, Bilanz einer Methode, NLA-Workshop Bad Reichenhall (1974) Schattauer,Stuttgart

66. Laepple, O., M. Rothlin:
Kreislaufverhältnisse während der Narkoseeinleitung mit Diazepam und Thiopental von Herzoperationen
Der Anaesthesist Bd. 9, Heft 1 (1970)

67. Langrehr, D., W. Stolp:
Der Einfluß von Ketamine auf verschiedene Vitalfunktionen des Menschen.
In (Hersg.: Kreuscher): Ketamine, Anaesthesie und Wiederbelebung, Springer Berlin-Heidelberg-New-York (1969)

68. Loers, F.J. : Klinische Erfahrung bei der Diazepam-Kombinations-Narkose
Anaesth. Prax. 9, 11 - 13 (1974)

69. Lundy, J.S.: Clincal Anesthesia
A Manual of Clinical Anesthesiology
W.B. Saunders Company
Philadelphia and London (1942)

70. Loers, F.J. Ketamine-Dehydrobenzperidol- und
Ketamine-Diazepam-Kombinationsnarkose in der Neuroradiologie
Anaesthesist 22, 127 - 13o 61973

71. Laurell, S., G. Tibbling:
Colorimetric micro-determination
of free fatty acids in plasma.
Clin. chim. Acta 16, 57-62 (1967)

72. Marcucci, F., R.Fanelli, E. Massini:
Levels of Diazepam in Adipose of
Rats, Mice and Man.
Europ. J. Pharmacol. 4, 464 - 466
(1968)

73. McClisch, A.:Diazepam as un intravenous induction
agent for general Anaesthesia.
Canad. Anaesth. Soc. J. 13, 562 (1966)

74. Mäklainen, A.: Effects of Halothane and Methoxyflurane Anaesthesia.
Acta anaesth. scand. 18, 2o1-2o8(1974)

75. Mehnert, H., H. Förster:
Stoffwechselkrankheiten
Biochemie und Klinik
Thieme, Stuttgart (1970)

76. Merrin, R.G., Samuelson, P.N., D.S. Schalch:
Major in alation anesthetics and
carbohydrate metabolism
Anesth. Analg. Curr. Res. 5o,
625 - 632 (1971)

77. Messmer, M. unveröffentlichte Diss. Tübingen

78. Mulder, J.A.P.:Anaesthesia with Diazepam - Fentanyl IN: Advances in Anaesthesiology and Resuscitation, Proceedings of the 3th Europ. Cong. oft Anaesth. in Prague (1970)

79. Olbermann, M., A. Grünert:
Selektive, quantitative Bestimmung der einzelnen endogen freigesetzten Nichtester-Fettsäuren
im Serum chirurgischer Patienten.
Infusionstherapie 3,21o-214 (1976)

80. Olthoff, D., D. Kunze:
Bestimmung der Cholesterin-Fraktionen des Serums unter Narkose
Der Anaesthesist 17, 33-34 (1968)

81. Owen, G., T. Smith, H.Agersrsborgir:
Toxicity of some Benzodiazepine
coumpounds with CNS Activity. Toxicol. appl.Pharmacol. 16,566 (1970)

82. Podlesch, J.: Der Einfluß der Narkose auf die Atmung Anaesth. Prax. 7, 13 (1972)

83. Pichlmayr, I.,H.W. Pabst, J. Klemm, R. Pichlmyt: Untersuchungen über die Leberdurchblutung in Narkose. Der Anaesthesist 15, 148 (1968)

84. Prellwitz, W., E. Koettgen: Bestimmung der Lipoproteine des Serums, Ärztl. Lab. 15,2o-27 (1959)

85. Randle, P.J., P.B. Garland, C.N. Hales; E.A.Newsholme: The glucose fatty-acid cycle, its role in insulin sensitity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. Lancet 1963I, 785 - 789 (1963)

86. Richterlich, R: Klinische Chemie, 3. Aufl., S. 322 - 324 S. Karger, Basel-München-Paris-London-New-York (1971)

87. Rothlin, M.E., R.J. Bing: Extraction and release of individual free fatty acids by the heart and fat depots. J. clin. Invest. 40, 1380-1386 (1961)

88. Rudolph P., M. Bartoschek, H.D. Weishaar, R. Hesse: Das Verhalten des Fettstoffwechsels während Thiopental-Lachgas- und Halothannarkose sowie Neuroleptanalgesie. Z. prakt. Anaesth. 7, 25o-262 (1972)

89. Randall, L.O., W. Schallek, C. Scheckel, R. Banzinger, A. Boris, R.A. Moe, R.E. Baydon, R.E. Schwarz, M.A. Schwarz: Zur Pharmakologie von Valium, einem neuen Psychopharmakon der Benzodiazepinreihe.
Schweiz. med. Wschr. 93, 794 (1963)

90. Sachs.L.: Statistische Auswertungsmethoden. S. 216, 293-300,Springer, Heidelberg-New-York (1968)

91. Sommerkamp, H.:Schock, Azidose und Lipolyse Bruns Beiträge klin. Chir. 217, 673-677 (1971)

92. Stovner I., R. Endresen:
Diazepam as un Induction Agent.
Der Anaesthesist 18, Heft 8, (1969)

93. Stöcker, L Prämedikationseffekte auf Bronchialwiderstand und Atmung. Springer, Berlin-Heidelberg-New-York (1971)

94. Stahl, R. Das Verhalten einiger Stoffwechselenzyme des ATP, Neuraminsäure und der Beta-Lipoproteide während NLA und unter Narkose mit Ketamin.
Inaug, Diss. Tübingen (1975)

95. Stremmel,W.: Stressinduzierte Stoffwechselveränderungen und gesteigerte Thrombozyten-Aggregation nach Operationen und Traumen. Münch. med. Wschr. 115, 416 - 420 (1973)

96. Stunkat, R.: Lipidstoffwechsel bei extrakorporalem Kreislauf.
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien (1976)

97. Schönbeck, M., T. Jakob, D. Risch, C. Werning, R. Lüthy, M. Knob, H. Rosenmund, W. Siegenthaler: Serumlipide gesunder Menschen Med. Klin. 65 (1970), Nr. 14

98. Schlierf, G., W. Kahlke: Fettstoffwechsel
In (Hersg.: Siegenthaler) Klinische Pathophysiologie
Thieme, Stuttgart 1970

99. Schultis, K.: Veränderungen im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel nach Operationen und Traumata. Habilitationsschrift, Gießen (1970)

100. Teschke, R., H.P. Hey. Gerhard, w.H. Oehmig: Der Einfluß von Halothan, Thiopental und Lachgas auf die Plasmakonzentrationen des Cholesterins
Z. prak. Anaesth. und Wiederbelebung 6, (1971)

101. Stumpf, Ch, G. Gogolak, S. Huck, A. Andics: Die Wirkung zentral dämpfender Pharmaka auf die Stickoxydul-Narkose
Der Anaestesist 24, 264-268 (1975)

102. Van der Kleijn, E.: Kinetics of Distribution und Metabolism of Diazepam in Animals and Humans. Arch. int. Pharmacodyn. 182, 433 - 436 (1969)

103. Vontin, H.: Analgosedierung und Ataranalgesie: Untersuchungen über Rohypnol und Kombination mit Analgetika ZAK, Bremen

104. Vontin, H., J. Grubisic, W. Heller, R. Schorer: Die Anwendung von Rohypnol (Ro 54200) zur Praemedikation. Verhalten des Lipidstoffwechsels. persönliches Referat (1976)

105. Vontin, H.: Die Entwicklung der Analgosedierung, persönliches Referat (1976) ZAK, Bremen

106. Vapaalto, H., Mäkelainen A., P. Nikki: Metabolic effects of Halothane and Metoxyfluorane in Rats. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 274, Suppl.R. 119 (1972)

107. Vaughan, M.: The metabolism of adipose tissue in vitro J. Lipid Res. 2, 293 - 316 (1961)

108. Whitam, J.G., Russell W.J.: Adrenergic Blockase by Droperidol in Man, In (Hrsg.: Henschel) Die NLA, Spezielle Probleme Schattauer

109. Westermann, E.: Mechanismus und pharmakologische Beeinflussung der endokrinen Lipolyse.
In: Pathogenese des Diabetes Melltitus (Hersg.: Klein)
Springer, Berlin-Heidelberg-New-York (1967)

110. Wieland, O.: Der intermediäre Stoffwechsel des Fettgewebes im Hinblick auf die Koordination des Energiehaushaltes.
In (Hrsg.: Klein): Die Pathogenese des Diabetes Mellitus. Die endokrine Beeinflußung des Fettstoffwechsels
Springer, Berlin-Heidelberg-New-York (1967)

111. Watson, D.: A simple method for determination of serums cholesterol.
Clin. chim. Acta 5, 637-643 (1960)

112. Whitam E. Russel A.:
In: Spezielle Probleme der NLA
(Hrsg. Henschel)

113. Wertheimer, H.E., B. Shapiro:
The physiology of adipose tissue
Physiol. Rev. 28: 451-477 (1948)

114. Wedekind, LV., H. Winkler:
Narkoseführung mit Diazepam in der Alterschirurgie im HNO-Fachgebiet
Der Anaesthesist, Band 21, Heft 1, (1972)

115. Weizel, D. Übersicht: Cholesterinstoffwechsel
Z. Ernährungsw. 10, 123, (1970)

116. Zak, B., R.C. Dickenmann, E.G. White, H. Brunett, P.J. Cherney:
Rapid estimation of free and total cholesterol Amer. J. clin. Path. 24 II, 1307 - 1315 (1954)

117. Zöllner, n., D. Eberhagen:
Untersuchung und Bestimmung der Lipoide im Blut
Springer, Berlin-Heidelberg-New-York (1965)

118. Zöllner, N., K. Kirsch:
Über die quantitative Bestimmung von Lipoiden (Mikromethode) mittels der vielen natürlichen Lipoiden (allen bekannten Plasmalipoiden) gemeinsamen Sulphophosphovanillin-Reaktion
Z. ges. exp. Med. 135, 545-561 (1962)

119. Zubek, Z., I. Harkańyi:
Die Anwendung von Benzodiazepinon-Derivaten in der modernen Kombinationsanaesthesie und bei neuroleptischen Kombinationen.
In: Advances in Anesth. and Resus., Proceedings of the 3th Europ. Cong. of Anesth in Prague (1970)

Zum Schluß erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Heller und Herrn Dr. Vontin für die Anregung und Unterstützung bei dieser Arbeit zu danken. Desgleichen spreche ich Herrn Schubring vom Zentrum für Datenverarbeitung der Universität Tübingen meinen besten Dank aus.

Lebenslauf

Am 24. August 1949 wurde ich, Stephan Ost, in Augsburg, als erstes Kind des Diplom-Kaufmann Dr. Ulrich Ost und seiner Frau Mechthild, geb. Loew, geboren.
Nach dem Besuch der Grundschule und des Jakob-Fugger-Gymnasiums in Augsburg, wo ich 1970 die Reifeprüfung ablegte, begann ich im Wintersemester 1970/71 das Studium der Zahnheilkunde in Tübingen. Ich bestand am 5.4. 1973 die zahnärztliche Vorprüfung und beendete am 24.06. 1976 das zahnmedizinische Staatsexamen an der Universität in Tübingen.
Vom 04.12.1976 bis 31.12.1977 leistete ich meinen Wehrdienst als Truppenzahnarzt bei der Bundeswehr ab.
Seit dem 13.03.1978 arbeite ich als Assistent in der zahnärztlichen Praxis von Dr. Benno Matt, Schaan im Fürstentum Liechtenstein.